

# Effet de classe et médicaments

Paul M. Tulkens

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique  
*Louvain Drug Research Institute*

Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



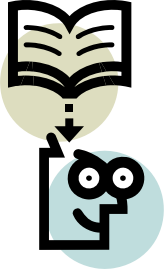
<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

<http://www.uclouvain.be/en-ldri.html>



Séminaires de formation générale – année 2010



# Résumé de la présentation

- Qu'est ce qu'un effet de classe ?
- Comment définit-on une classe de médicaments
- Que trouve-t-on dans une classe ?
  - Pharmacophore
  - Déterminants des paramètres ADME (Administration, Diffusion, Métabolisme, Excrétion)
  - Indications cliniques
- Trois exemples
  - Les anti-acides de la **classe des inhibiteurs de la pompe à proton**
  - Les inhibiteurs de la synthèse du cholestérol de la classe des statines
  - Les antibiotiques de la classe des fluoroquinolonesPopulations à risque (toxicité, échec thérapeutique)
- Conclusions

# Effet de classe ?

## Une situation "classique" ...

"En tant que pharmacien soucieux du bien-être de vos patients présentant un taux de cholestérol anormalement élevé, vous vous interrogez sur la meilleure statine à suggérer au médecin ou à conseiller au patient s'il vous demande votre avis

Quelle pourrait, parmi les 6 statines disponibles, être celle à recommander ?

Vous demandez l'avis d'un cardiologue et entendez

- la pravastatine: bénéfice démontré dans les essais contrôlés randomisés [ECR])
- la rosuvastatine: abaissement maximal des LDL (mais non testé dans des ECR)

Vous vous interrogez aussi sur

- le profil de sécurité,
- les interactions médicamenteuses, et ...
- les prix

# Qu'entend-on par un effet de classe ?

## Au niveau de l'**activité intrinsèque**

- Tous les représentants de la classe ont le même activité pharmacologique de base  
exemple: les AINS conventionnels
- Leurs propriétés ADME ne les différencient pas de façon significative  
contre-exemple: les AINS conventionnels (ibuprofène vs. Piroxicam)

## Au niveau de la **tolérance**

- Tous les représentants expriment le même niveau d'effets indésirables  
exemple: tous les neuroleptiques "atypiques" induisent une prise de poids  
contre-exemple: la clozapine vs olanzapine vis-à-vis de la formule sanguine

## Au niveau des **indications**

- Les indications principales sont semblables  
exemple: tous les statines sont indiquées dans l'hypercholestérolémie  
contre-exemple: la moxifloxacin vs. la ciprofloxacine pour une infection à *Pseudomonas*

# Comment définit-on une classe de médicaments ?

- **Livres de pharmacologie ...**

- Problème: classifications en partie "à la carte" suivant les choix des auteurs et la disponibilité/variabilité locale de médicaments et aboutissant à regrouper des médicaments parfois très différents

Définition	Application	Résultat
• structure chimique semblable	antagonistes calciques ayant une structure de dihydropyridine	Amlodipine, Barnidipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine
• même mode d'action général	antihypertenseurs agissant par blocage des canaux calciques voltage-dépendants	Dihydropyridines Vérapamil Diltiazem
• même indication générale	Tous les antihypertenseurs	Antagonistes calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion antagonistes des récepteurs à l'angiotensine $\beta$ -bloquants Diurétiques ....

Adapté de Kunz et al. Chapter 22.5. Drug class effects. In: Guyatt G et al. eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2nd ed, New York, NY: McGraw-Hill; 2008 - <http://www.jamaevidence.com/content/3349915>.

# Comment définit-on une classe de médicaments ?

- Classification ATC (" *Anatomical Therapeutic Chemical* ") de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
  - Classification internationale
  - Établie par des experts des pays membres de l'OMS
  - Sur base d'une demande effectuée par les utilisateurs (producteurs, agences du médicament, chercheurs) auprès de l'OMS

Attention: non-exhaustive – une des raisons essentielles de ne pas y trouver un médicament est qu'il n'y a pas eu de demande...


- Utilisée par un grand nombre de pays, dont la Belgique, pour
  - La classification des médicaments dans un cadre thérapeutique
  - La mise en place de politiques médicamenteuses et de prix

# Structure du code ATC

- **1er niveau** : groupe anatomique: **où le médicament agit-il ?**
  - A Système digestif et métabolisme
  - B Sang et organes hématopoiétiques
  - C Système cardio-vasculaire
  - D Dermatologie
  - G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
  - H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
  - J Anti-infectieux (usage systémique)
  - L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
  - M Système musculo-squelettique
  - N Système nerveux
  - P Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
  - Q Médicaments à usage vétérinaire
  - R Système respiratoire
  - S Organes sensoriels
  - V Divers
- **2e niveau** : groupe thérapeutique principal: **quelle est la pathologie principale visée ?**
- **3e niveau** : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique: **comment le médicament agit-il ?**
- **4e niveau** : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique: **quelle est la structure chimique générale**
- **5e niveau** : sous-groupe pour la substance chimique: **quelle molécule exactement ?**

# Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

Dans le monde...



WHO Collaborating Centre for  
Drug Statistics Methodology

News

**ATC/DDD Index**

Updates included in  
the ATC/DDD Index

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations,  
cumulative lists

ATC/DDD publications

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

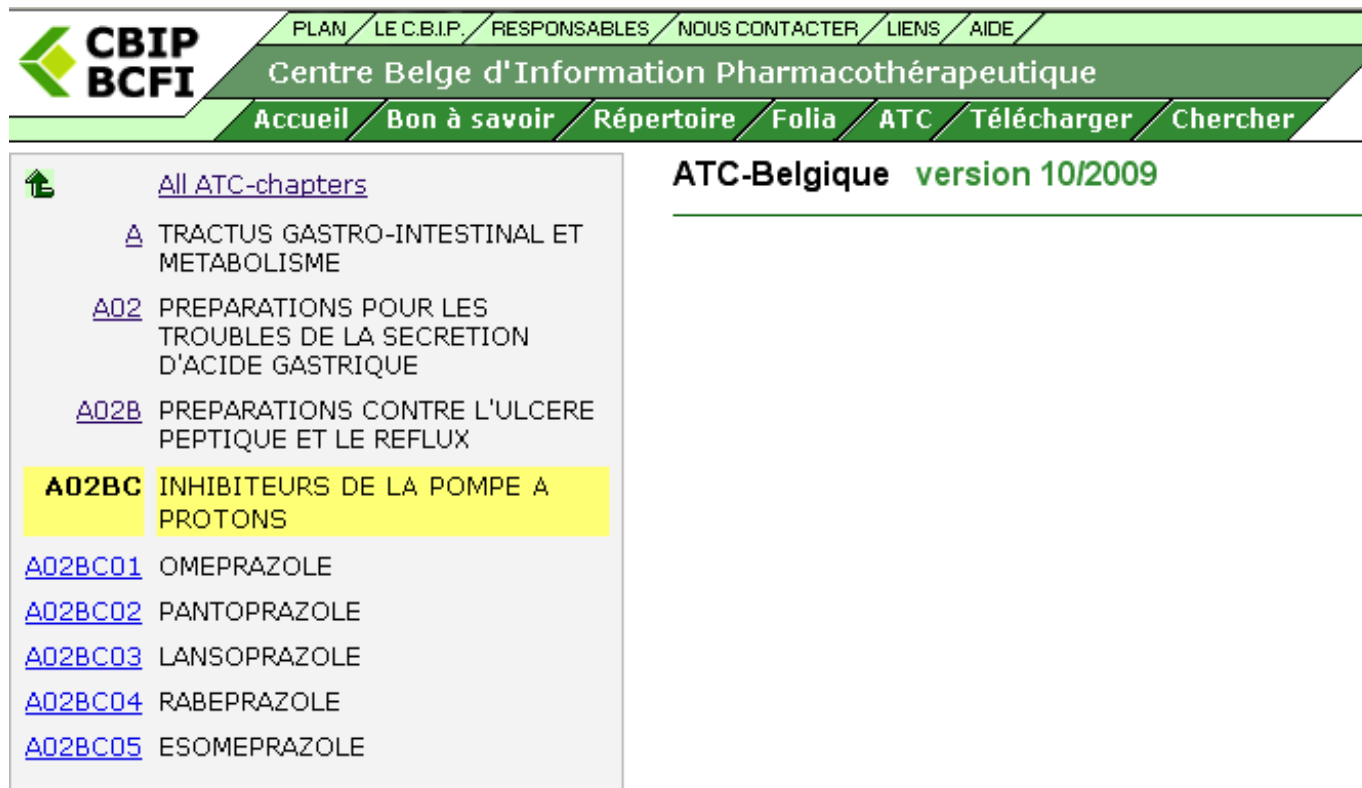
A **ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM**  
A02 **DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS**  
A02B **DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)**  
A02BC **Proton pump inhibitors**

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
A02BC01	<a href="#">omeprazole</a>	20	mg	O	
		20	mg	P	
A02BC02	<a href="#">pantoprazole</a>	40	mg	O	
		40	mg	P	
A02BC03	<a href="#">lansoprazole</a>	30	mg	O	
A02BC04	<a href="#">rabeprazole</a>	20	mg	O	
A02BC05	<a href="#">esomeprazole</a>	30	mg	O	
		30	mg	P	



# Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

En Belgique pour la thérapie ...



The screenshot shows the website of the Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP BCFI). The navigation bar includes links for PLAN, LE C.B.I.P., RESPONSABLES, NOUS CONTACTER, LIENS, and AIDE. Below the navigation bar, there are buttons for Accueil, Bon à savoir, Répertoire, Folia, ATC, Télécharger, and Chercher. The main content area displays a list of ATC chapters, with 'A02BC INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS' highlighted in yellow. To the right of the list, the text 'ATC-Belgique version 10/2009' is displayed.

**CBIP BCFI** PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE  
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique  
Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher

[All ATC-chapters](#)

- [A](#) TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME
  - [A02](#) PREPARATIONS POUR LES TROUBLES DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE
    - [A02B](#) PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX
      - A02BC** INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS
        - [A02BC01](#) OMEPRAZOLE
        - [A02BC02](#) PANTOPRAZOLE
        - [A02BC03](#) LANSOPRAZOLE
        - [A02BC04](#) RABEPRAZOLE
        - [A02BC05](#) ESOMEPRAZOLE

**ATC-Belgique version 10/2009**

# Code ATC et calcul de prix ...

Tableau 3.1.1 Prescriptions des médecins généralistes, spécialistes et dentistes : Répartition entre les groupes anatomiques principaux en 2007

1er niveau ATC	Groupe anatomique principal	Montant brut (milliers EURO)	%	Montant net (milliers EURO)	%	Part personnelle (milliers EURO)	%	DDD/1000 hab/jour	%
A	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME	294.663	10,4%	240.977	10,5%	53.685	9,7%	107,4	10,5%
B	SANG ET SYSTEME HEMATOPOIETIQUE	160.447	5,6%	136.835	6,0%	23.612	4,3%	21,7	2,1%
C	SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	723.545	25,4%	564.125	24,6%	159.421	28,9%	470,9	46,0%
D	PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	32.118	1,1%	25.226	1,1%	6.892	1,3%	6,0	0,6%
G	SYSTEME URO-GENITAL ET HORMONES SEXUELLES	67.159	2,4%	32.990	1,4%	34.169	6,2%	75,0	7,3%
H	HORMONES SYSTEMIQUES, SAUF LES HORMONES SEXUELLES	71.753	2,5%	66.499	2,9%	5.255	1,0%	35,0	3,4%
J	ANTIINFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE	269.620	9,5%	213.037	9,3%	56.584	10,3%	28,7	2,8%
L	CYTOSTATIQUES, AGENTS IMMUNOMODULATEURS	263.842	9,3%	261.916	11,4%	1.926	0,3%	9,9	1,0%
M	SYSTEME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE	132.685	4,7%	100.620	4,4%	32.065	5,8%	56,9	5,5%
N	SYSTEME NERVEUX CENTRAL	494.603	17,4%	398.051	17,3%	96.551	17,5%	104,7	10,2%
P	ANTIPARASITAIRES	934	0,0%	717	0,0%	217	0,0%	0,4	0,0%
R	SYSTEME RESPIRATOIRE	273.551	9,6%	200.458	8,7%	73.092	13,3%	89,3	8,7%
S	ORGANES SENSORIELS	34.918	1,2%	27.816	1,2%	7.103	1,3%	18,3	1,8%
V	DIVERS	26.517	0,9%	26.279	1,1%	238	0,0%	0,4	0,0%
TOTAL		2.846.356	100,0%	2.295.546	100,0%	550.810	100,0%	1.024,6	100,0%

# Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

En Belgique pour les prix ...

**Tableau 3.2.3. 1 Prescriptions des généralistes, spécialistes et dentistes: DU 90%**

Rang 2007 (montant)	Rang 2006 (montant)	Code ATC	Sous-groupe chimique	% mnt brut	Montant brut (milliers EURO)	Nbre DDD (milliers)	% DDD	Rang 2007 (DDD)	Rang 2006 (DDD)
1	1	C10AA	INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE (STATINES)	8,0%	227.935		13,2%	1	1
2	2	A02BC	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	5,2%	148.309		4,1%	5	7
3	4	R03AK	SYMPATHOMIMETIQUES AVEC AUTRES SUB. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIV	3,7%	104.349		2,0%	11	10
4	3	N06AB	INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	3,5%	99.322		3,6%	7	6
23	21	J01CR	ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIB. DE LA BETALACTAMASE INCLUS	1,2%	33.115		0,7%	37	39
24	22	J01MA	FLUOROQUINOLONES	1,0%	28.598		0,2%	75	70
25	25	L02AE	ANALOGUES DE LA GONADORELINE	1,0%	28.597		0,2%	89	87
26	*	L04AD	INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	0,9%	26.832		0,1%	122	*
27	24	J02AC	DERIVES TRIAZOLES	0,9%	26.647		0,1%	98	99
28	31	N06DA	INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE	0,9%	25.993		0,2%	71	73
29	29	G03AA	PROGESTATIFS ET ESTROGENES, ASSOCIATIONS FIXES	0,9%	25.295		4,3%	3	3
30	30	R03BA	GLUCOCORTICOIDES	0,9%	24.695		0,6%	42	42
31	27	J01FA	MACROLIDES	0,8%	23.873		0,2%	73	72
32	32	J01CA	PENICILLINES A LARGE SPECTRE	0,8%	23.757		0,6%	43	48

# Attention, il y a classes et classes ...

- Le système de classification ATC a été initialement fondé sur la classification anatomique (AC-System) développée par l'**European Pharmaceutical Market Research Association** (Ephmra) et le **Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group** (PBIRG).
- MAIS le système de classification ATC a été **modifié et étendu** par l'adjonction d'un sous-groupe **pharmacologique / chimique** (4<sup>ème</sup> niveau) et un 5<sup>ème</sup> niveau de la **substance chimique**.
- Dès lors, il existe de nombreuses différences entre la classification Ephmra et de la classification ATC.
- Le système de classification Ephmra est utilisée mondialement par IMS (Intercontinental Medical Statistics) afin de produire des statistiques de recherche en marketing pour l'industrie pharmaceutique

# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (**fréquent !**)
- Les propriétés "**ADME**" (**souvent optimisées par l'Industrie**)
  - Absorption / distribution / pharmacocinétique
  - Métabolisme
  - Voies d'élimination
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore  
(et donc **potentiellement modulables**)
- Les **indications obtenues** en fonction des études réalisées  
(**dépendent très largement du demandeur...** mais pas toujours accordées)

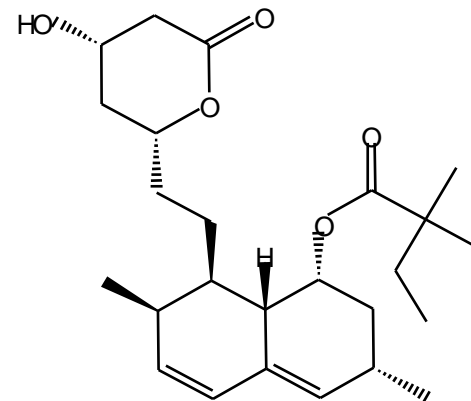
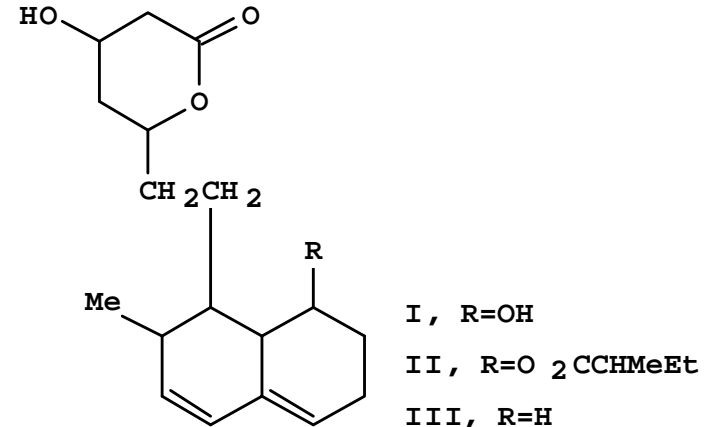
# 1er exemple: les statines

## 1. Les origines: un brevet japonais...

**Physiologically active compounds.** Endo, Akira; Kuroda, Masao; Tsujita, Yoshio; Terahara, Akira; Tamura, Chihiro. (Sankyo Co., Ltd., Japan). Ger. Offen. (1975), 23 pp. CODEN: GWXXBX DE 2524355 19751218 Patent written in German. Application: DE Priority: JP 74-64823 19740607. CAN 84:162877 AN 1976:162877 CAPLUS

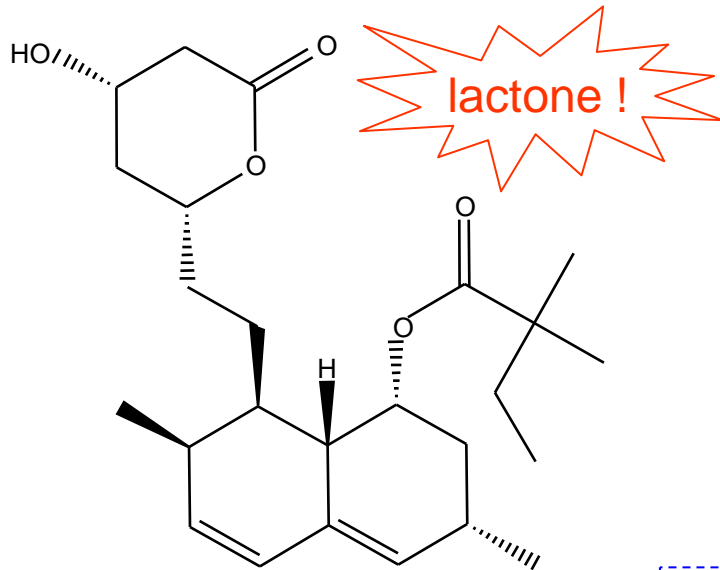
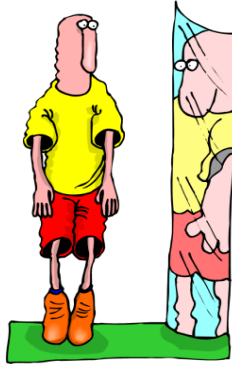
### Abstract:

Compds. ML-236A (I) [58889-19-3], ML-236B (II) [58948-09-7], and ML-236C (III) [58889-18-2], **which inhibit the formation of cholesterol [57-88-5] and have activity against atherosclerosis and hyperlipidemia**, were obtained from the culture broth of *Penicillium citrinum* SANK 18,767.



simvastatine

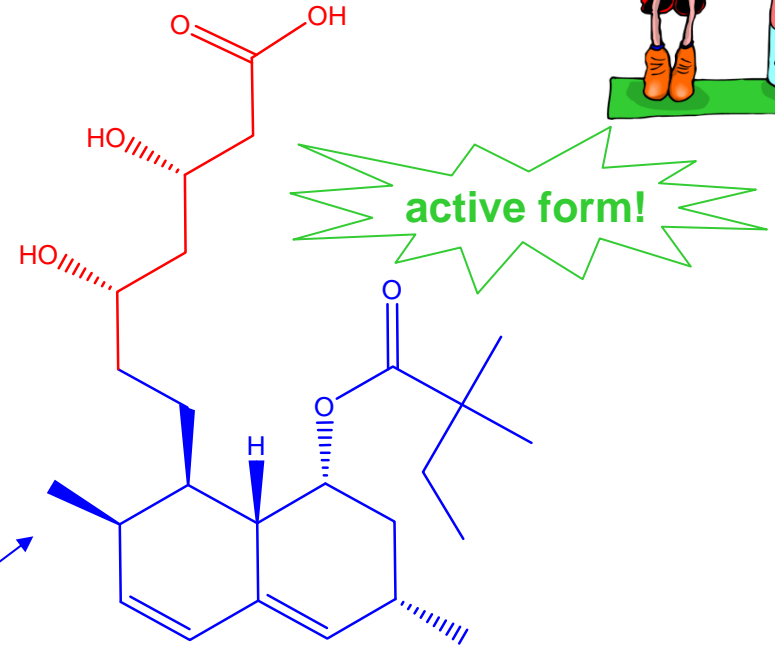
# Vous avez dit statine ??



simvastatine



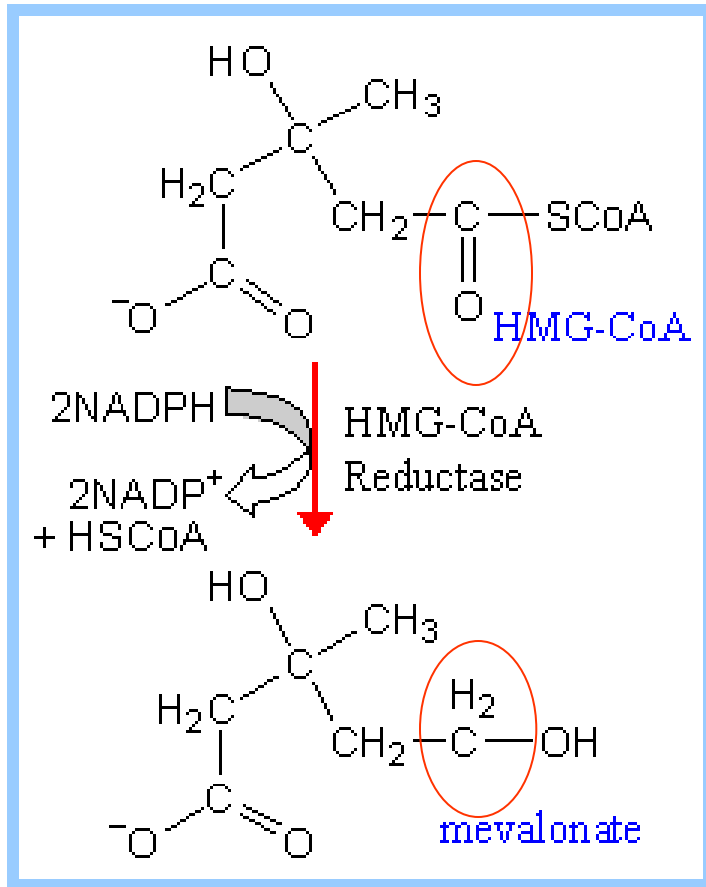
★ Empêcha  
rotation de la  
chaîne  
hydroxyacide



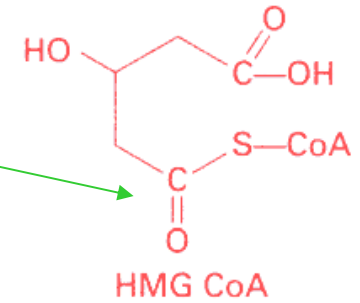
Simvastatine "hydroxyacide"

La simvastatine est une pro-drogue

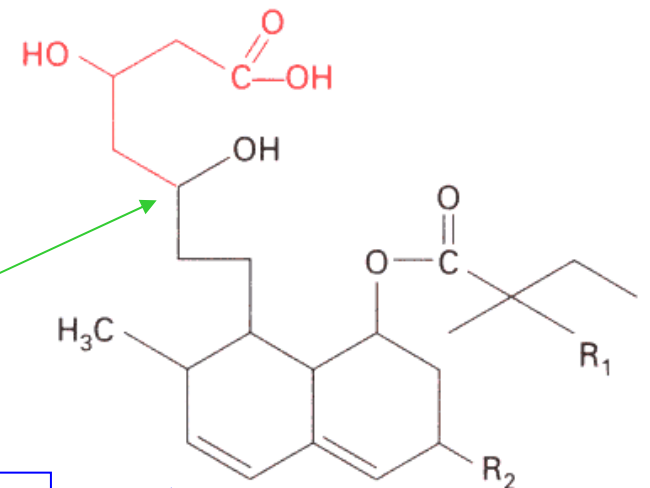
# Pourquoi la simvastatine inhibe-t-elle la synthèse du cholestérol ?



substrat



inhibiteur

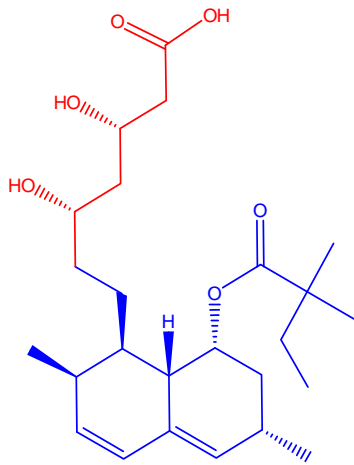


Mime le CoA et permet l'ancrage dans la membrane

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Simvastatin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Pravastatin	(H)	OH

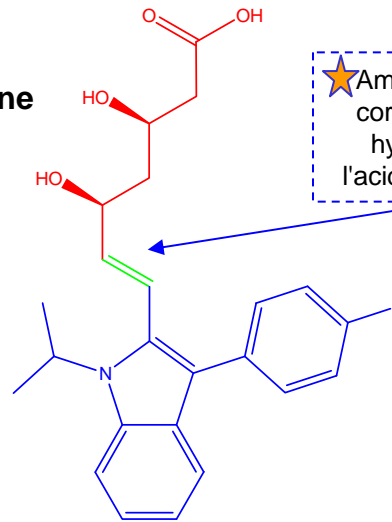


# Et voici la famille disponible en Belgique



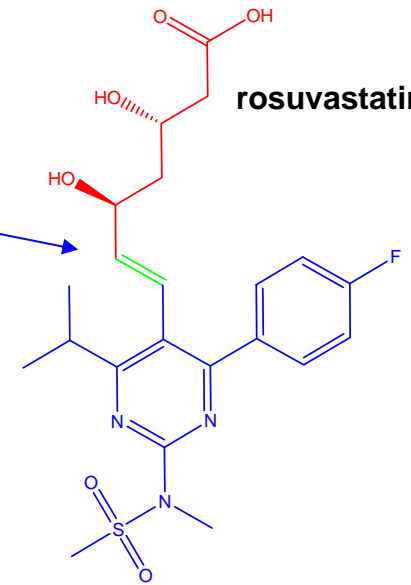
**simvastatine  
hydroxyacide**

**fluvastatine**

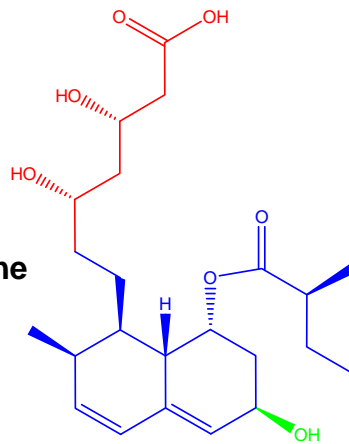


★ Améliore l'orientation  
correcte de la chaîne  
hydroacide mimant  
l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique

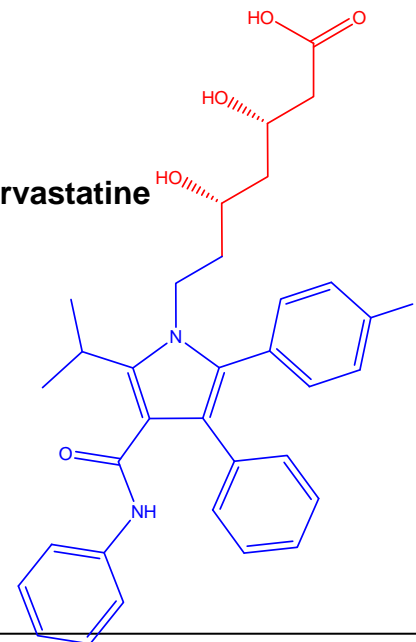
**rosuvastatine**



**pravastatine**



**atorvastatine**



# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)

Oui!

# Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
  - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
  - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- **Les modifications de type ADME**
  - Absorption / distribution
  - Métabolisme
  - Voies d'élimination
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore
- Les **indications obtenues** en fonction des études réalisées

# Statines: comparaisons pharmacocinétiques

	simvastatine	pravastatine	atorvastatine	rosuvastatine
Absorption orale (%)	60-80% *	17-34	12-30	20
Demi-vie d'élimination (h)	2	1.5-2	<b>14</b>	<b>19</b>
métabolisme	3A4 **	<b>pas</b>	3A4 **	<b>non</b>
Élimination urinaire (%)	13	20	5 %	5%

\* Au départ de la prodrogue

\*\* métabolites actifs

# Statines: comparaisons des indications (et doses typiques)

<b>Simvastatine</b> (5-10 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémies <b>Prévention cardiovasculaire</b>
<b>Pravastatine</b> (10-20 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémie <b>Prévention primaire</b> <b>Prévention secondaire</b> Post-transplantation
<b>Atorvastatine</b> (10-80 mg)	Hypercholestérolémie <b>Prévention des maladies cardiovasculaires</b>
<b>Rosuvastatine</b> (5-10mg → 20mg)	Hypercholestérolémie primaire Hypercholestérolémie familiale homozygote

# Statines: comparaisons d'effets indésirables

<b>Simvastatine</b>	Effets musculosquelletiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
<b>Pravastatine</b>	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses
<b>Atorvastatine</b>	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
<b>Rosuvastatine</b>	Effets musculosquelettiques si dose > 20mg Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses

# Statines: comparaisons d'études cliniques

- Toutes les études cliniques d'enregistrement montrent une efficacité dans les indications reconnues
- Le seul vrai critère de comparaison est celui d'études comparatives ("*head-to-head*")
- Seules deux études sont disponibles dans ce cadre
  - IDEAL: 80 mg atorvastatine vs. Simvastatine 20mg
  - PROVE-IT: 80 mg atorvastatine vs. 40mg pravastatine

## **High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction**

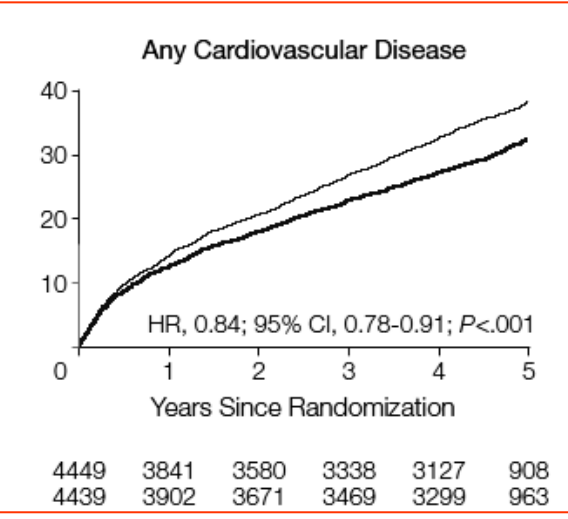
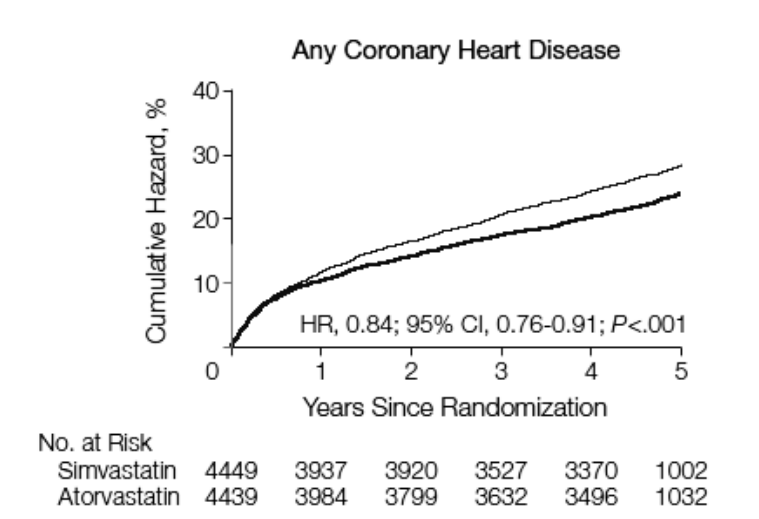
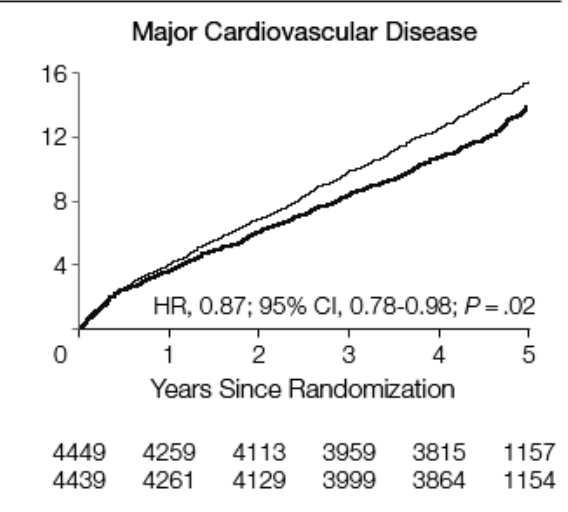
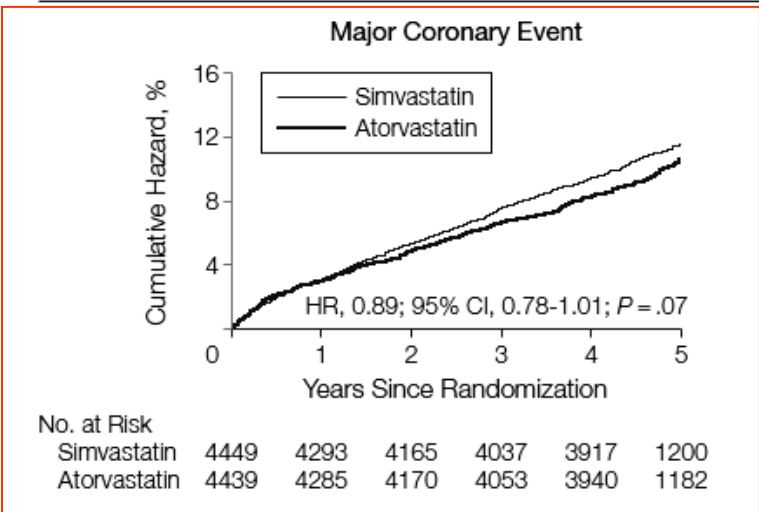
The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial

JAMA, November 16, 2005—Vol 294, No. 19 **2441**

# Statines: comparaisons cliniques: l'étude IDEAL

## 1. efficacité

**Figure 2.** Cumulative Hazard of Cardiovascular Disease



Major coronary event (MCE) was defined as death from coronary disease, nonfatal myocardial infarction, or cardiac arrest with resuscitation. Major cardiovascular disease indicates MCE plus stroke. Any coronary heart disease indicates MCE plus hospitalization for unstable angina pectoris and coronary revascularization procedures. Any cardiovascular disease indicates any of the above plus peripheral vascular disease and hospitalization for nonfatal congestive heart failure. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.



**Statines:  
comparaisons  
cliniques:  
l'étude IDEAL**

**2. effets  
indésirables**

**Table 4.** Frequency of Adverse Events and Most Relevant Liver Enzyme Elevations

	Simvastatin, No. (%) (n = 4449)	Atorvastatin, No. (%) (n = 4439)	P Value*
Any adverse event	4202 (94.4)	4204 (94.7)	.62
Any serious adverse event	2108 (47.4)	2064 (46.5)	.42
Any adverse event resulting in permanent discontinuation of study drug	186 (4.2)	426 (9.6)	<.001
Adverse events resulting in permanent discontinuation of study drug with incidence $\geq 0.5\%$ in either treatment group			
Myalgia	51 (1.1)	97 (2.2)	<.001
Diarrhea	9 (0.2)	38 (0.9)	<.001
Abdominal pain	10 (0.2)	37 (0.8)	<.001
Nausea	6 (0.1)	22 (0.5)	.004
Investigator-reported myopathy	11 (0.25)	6 (0.14)	.33
Investigator-reported rhabdomyolysis (subset of coded myopathy)	3 (0.07)	2 (0.05)	>.99
AST $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.04)	18 (0.41)	<.001
ALT $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	5 (0.11)	43 (0.97)	<.001
Myopathy defined as CPK $>10 \times$ ULN at 2 consecutive measurements with muscle symptoms	0	0	

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ULN, upper limit of normal.  
\*P values were calculated by 2-sided  $\chi^2$  test.

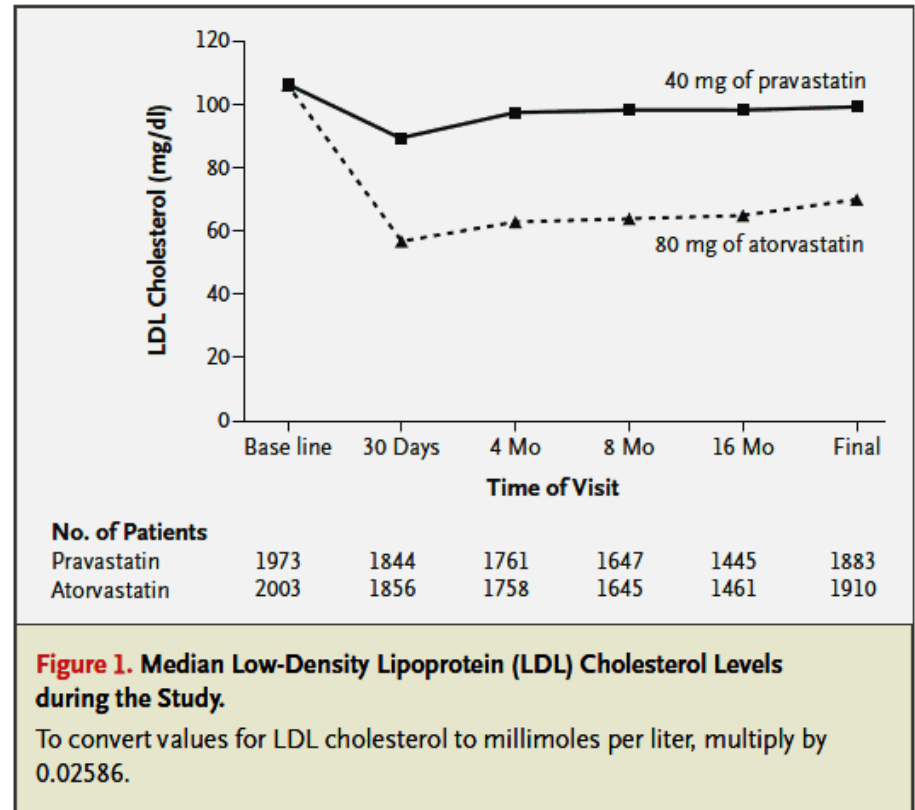
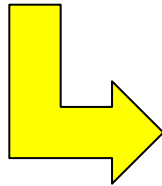
# Statines: l'étude PROVE-IT

## Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

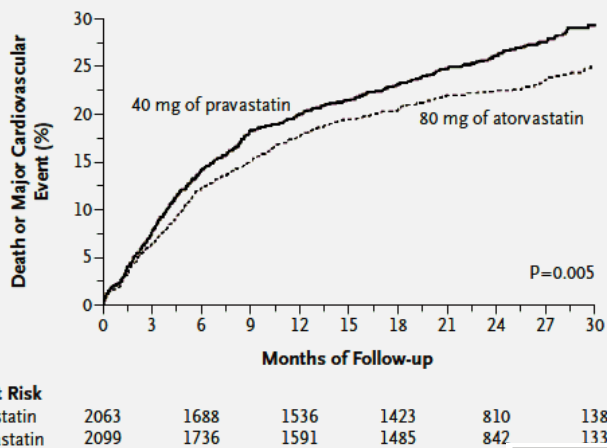
Christopher P. Cannon, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Daniel J. Rader, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Rene Belder, M.D., Steven V. Joyal, M.D., Karen A. Hill, B.A., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Allan M. Skene, Ph.D., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators\*

N Engl J Med 2004;350:1495-504.

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

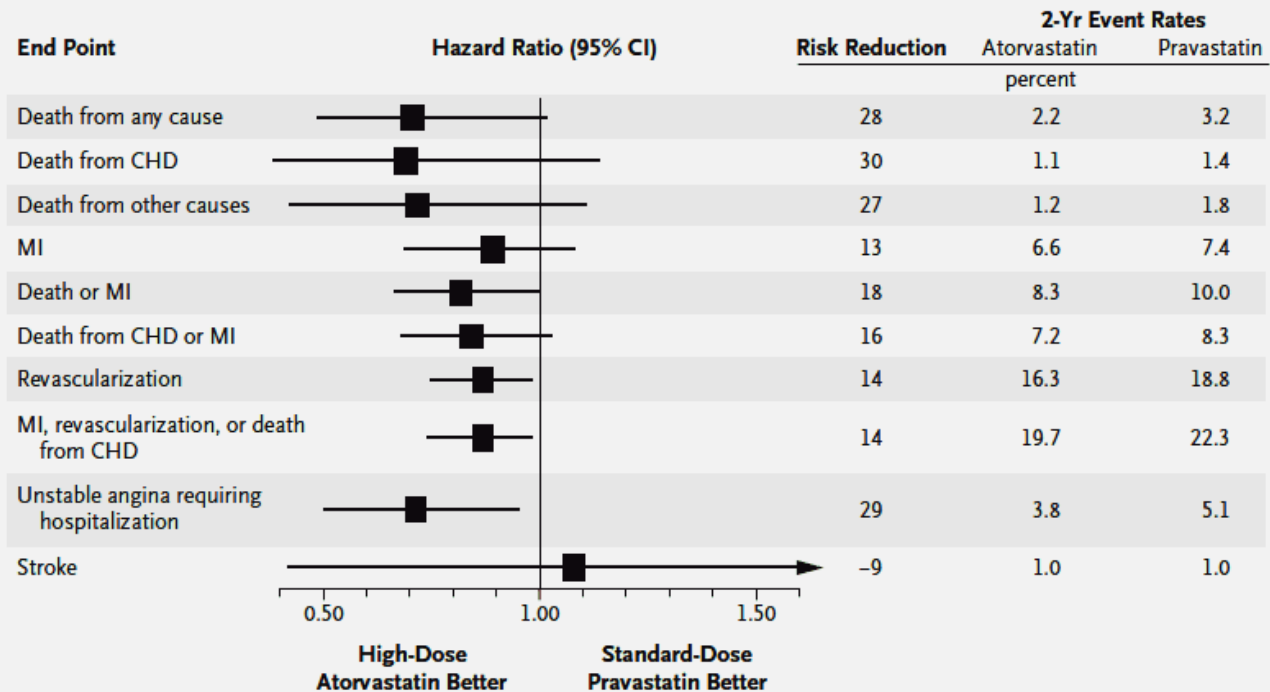


# Statines: l'étude PROVE-IT



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Incidence of the Primary End Point of Death from Any Cause or a Major Cardiovascular Event.

Intensive lipid lowering with the 80-mg dose of atorvastatin, as compared with moderate lipid lowering with the 40-mg dose of pravastatin, reduced the hazard ratio for death or a major cardiovascular event by 16 percent.



**Figure 4.** Estimates of the Hazard Ratio for the Secondary End Points and the Individual Components of the Primary End Point in the High-Dose Atorvastatin Group, as Compared with the Standard-Dose Pravastatin Group.

CI denotes confidence interval, CHD coronary heart disease, and MI myocardial infarction. Revascularization was performed at least 30 days after randomization.

N Engl J Med 2004;350:1495-504.


Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

# Statines: conclusion des comparaisons

- Elles dérivent du même pharmacophore et ont toutes le même mode d'action primaire (inhibition de la synthèse du cholestérol)
- Elles montrent toutes une efficacité dans leurs indications aux posologies recommandées dans les études d'enregistrement (contre placebo)
- Elles montrent une incidence d'effets indésirables semblables dans les études d'enregistrement et aux doses recommandées (contre placebo)
- Il existe des différences en ce qui concerne les **interactions médicamenteuses**
- Les études **cliniques "head-to-head"** montrent, en fait,
  - qu'une dose plus élevée est légèrement plus efficace pour réduire les risques cardiovasculaires
  - s'accompagne d'une incidence plus élevée d'effets indésirables (effet de la dose)

- **Les différences d'efficacité et de toxicité entre statines sont mineures et davantage en relation avec la dose que la molécule elle-même**
- **Le choix de la molécule devra s'appuyer sur d'autres considérations: risque d'interactions médicamenteuses, prix ... au sein de la classe.**

# Inhibiteurs de pompe à proton ...



PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLE

Centre Belge d'Informa

Accueil / Bon à savoir / Ré

[↑](#) [All ATC-chapters](#)

[A](#) TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME

[A02](#) PREPARATIONS POUR LES TROUBLES DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE

[A02B](#) PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX

**A02BC** INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

[A02BC01](#) OMEPRAZOLE

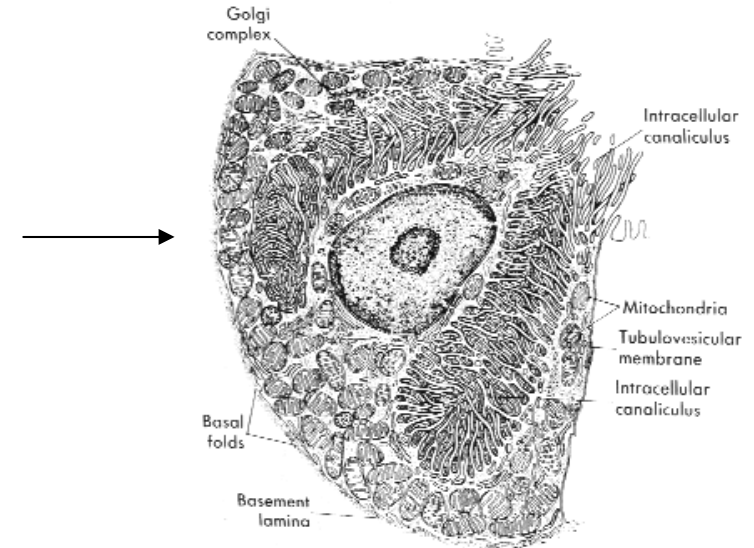
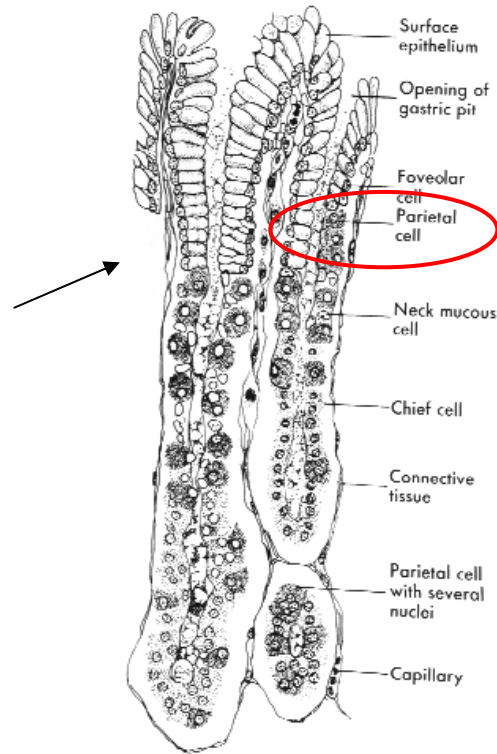
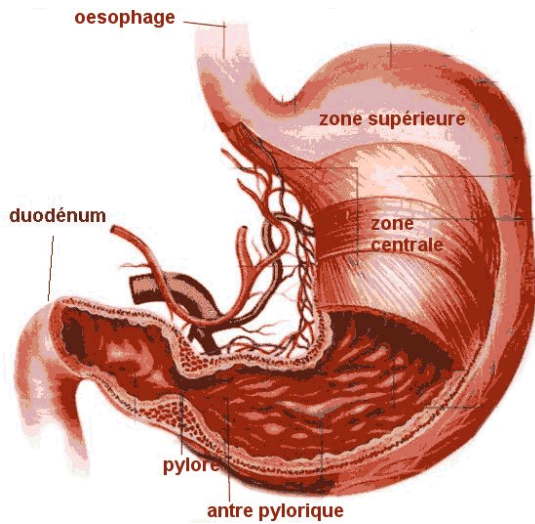
[A02BC02](#) PANTOPRAZOLE

[A02BC03](#) LANSOPRAZOLE

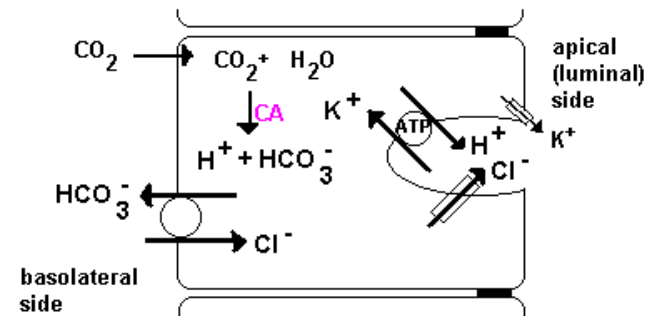
[A02BC04](#) RABEPRAZOLE

[A02BC05](#) ESOMEPRAZOLE

# Sécrétion acide de l'estomac: rappel

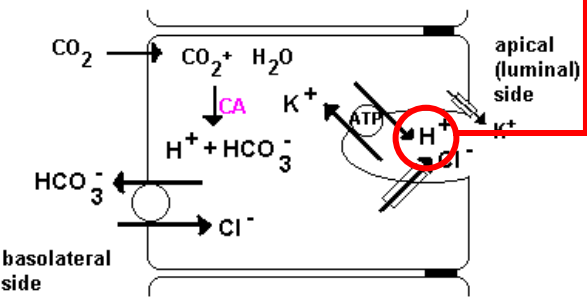
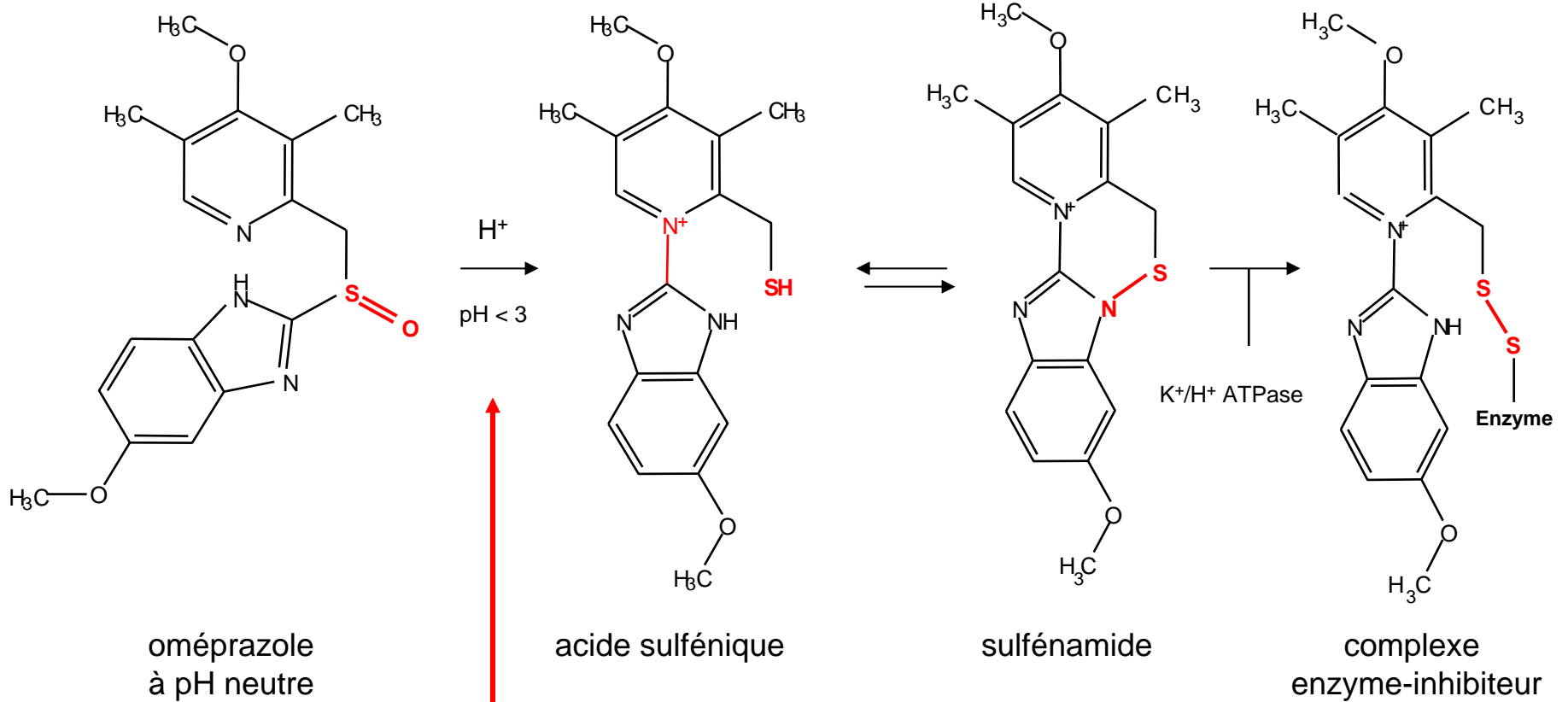


## Acid secretion mechanisms in the parietal cell



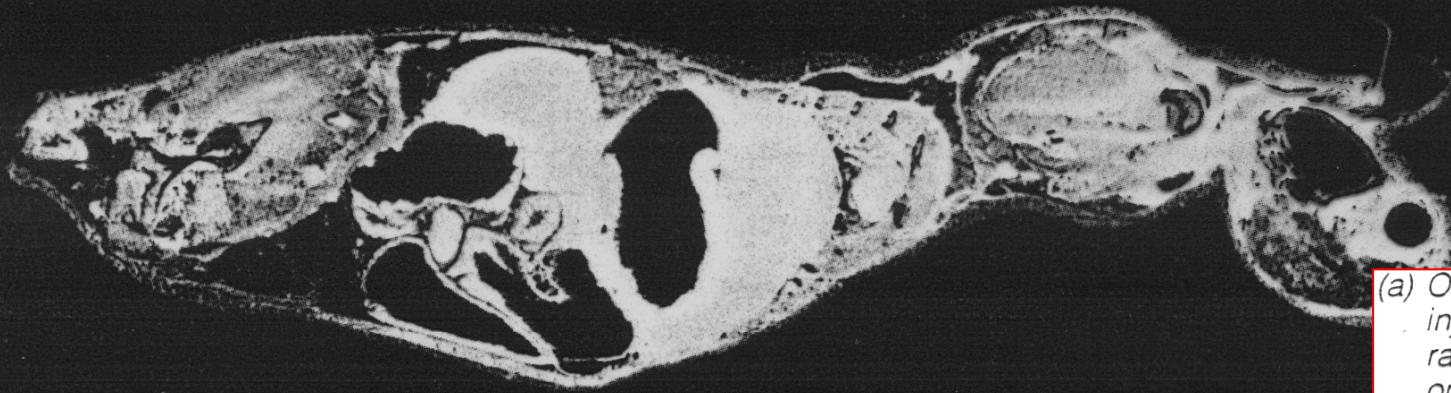
L'estomac réalise une production nette d'HCl à partir de  $\text{CO}_2$  et de  $\text{Cl}^-$  grâce à un échange  $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$  et  $\text{K}^+ / \text{H}^+$  (énergisé par l'ATP)

# Oméprazole: mode d'action...



L'oméprazole est une **prodrogue base faible** qui s'accumule en milieu acide où elle s'active en **sulfénamide réactionnel** si le pH est très bas (canalicule sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac). Ce dernier établit un pont S-S avec les cystéines ... (cys 813 de la K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATPase)

## Oméprazole: liaison covalente à la cible ... (visible)



(a)

(a) One minute after i.v. injection in the mouse, radiolabelled omeprazole (light areas) is found mainly in the stomach, liver, kidneys and lungs<sup>20</sup>.

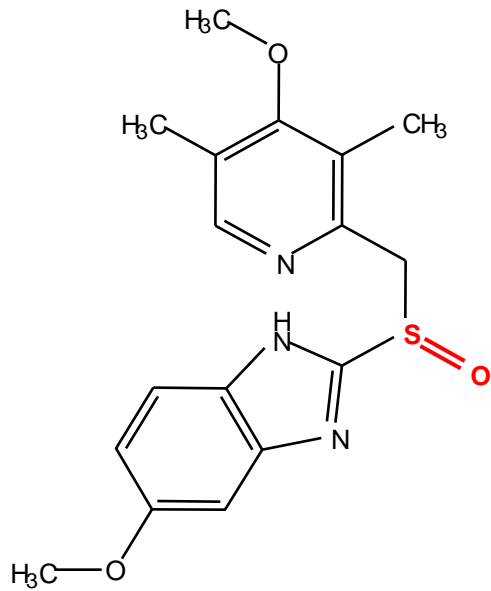


(b)

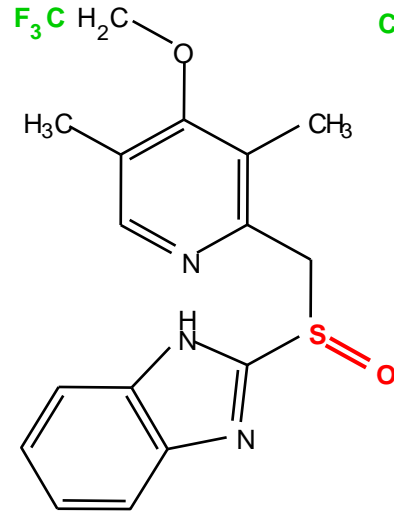
(b) Sixteen hours after i.v. injection, high levels of radiolabelled omeprazole (acid-activated form) are found only in the stomach<sup>20</sup>.



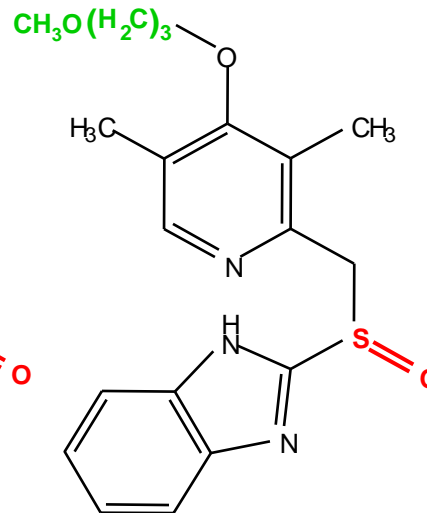
# Oméprazole et compagnie ...



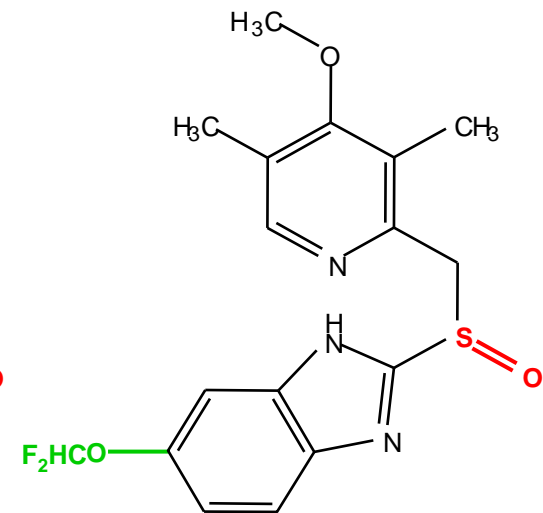
oméprazole



lansoprazole



rabéprazole



pantoprazole

- efficacité intrinsèque équivalente étant donné l'identité de structure au niveau du pharmacophore (seul le médicament fixé à la pompe à proton est efficace)
- faibles interactions médicamenteuses pour l'oméprazole (diazépam, warfarine, phénitoïne), et probablement très faibles avec les autres IPP (en raison des modifications structurales)

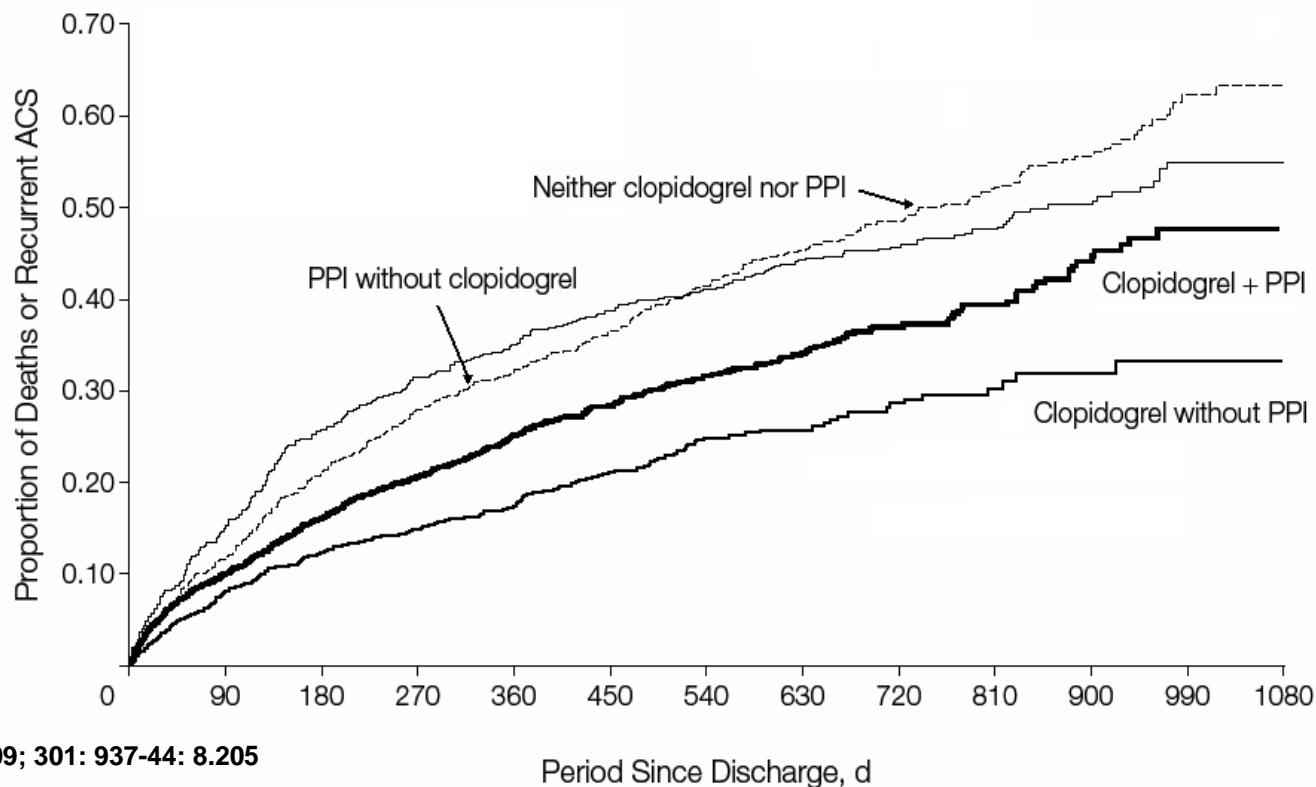
## IPP et risque cardiovasculaire (en cas de co-administration de clopidogrel)

Folia Pharmacothérapeutica – Février 2009:

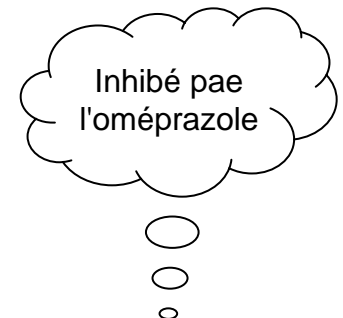
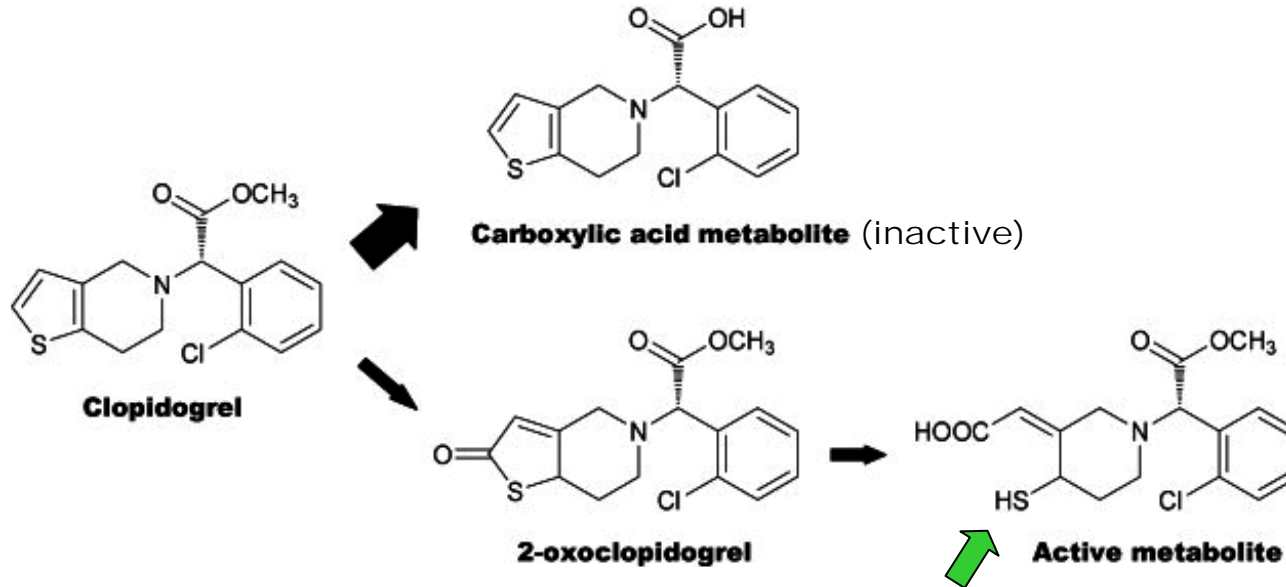
Une étude de cohorte rétrospectives suggère que le clopidogrel pourrait être moins efficace chez les patients recevant un IPP.

- risque accru de décès ou de réhospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu (critère d'évaluation primaire combiné) chez les patients traités par le clopidogrel et un IPP (**dans 59,7% des cas, il s'agissait de l'oméprazole**)

**Figure.** Cumulative Risk of All-Cause Mortality and Recurrent Acute Coronary Syndrome (ACS) Among Patients Taking Clopidogrel After Hospital Discharge for ACS and Prescribed a Proton Pump Inhibitor (PPI) at Hospital Discharge or During Follow-up (n=5244)



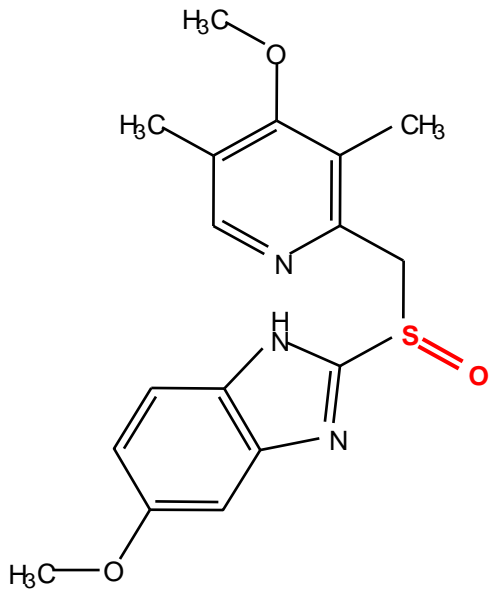
# IPP et risque cardiovasculaire (en cas de co-administration de clopidogrel)



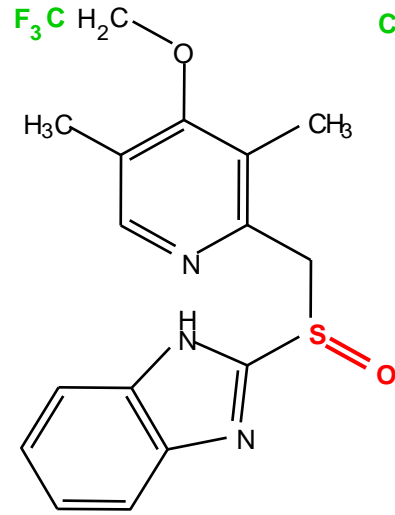
- Le clopidogrel est une prodrogue
- Il doit être métabolisé par les cytochromes cytochrome P450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**) pour être transformé en produit actif (➡)
- Une inhibition de ce métabolisme par les IPP, et l'oméprazole en particulier, pourrait expliquer la perte d'activité par réorientation vers un dérivé majeur inactif

Takahashi *et al.*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2008; 48:1219-1224

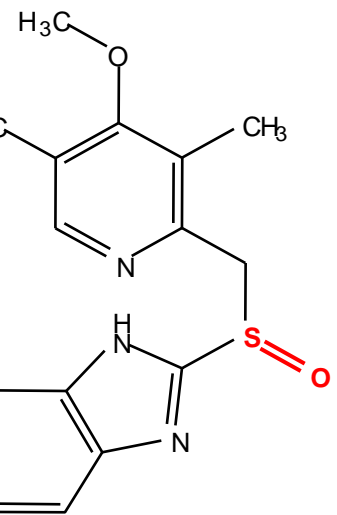
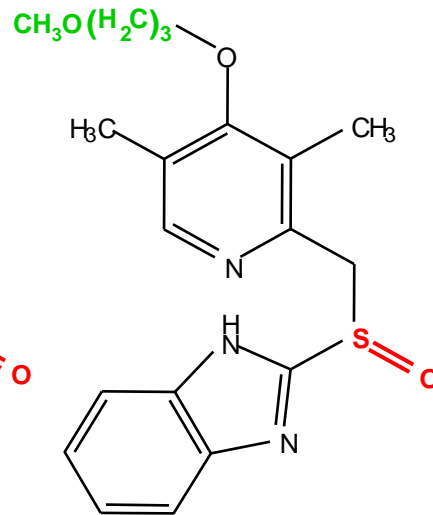
# Oméprazole et compagnie ...



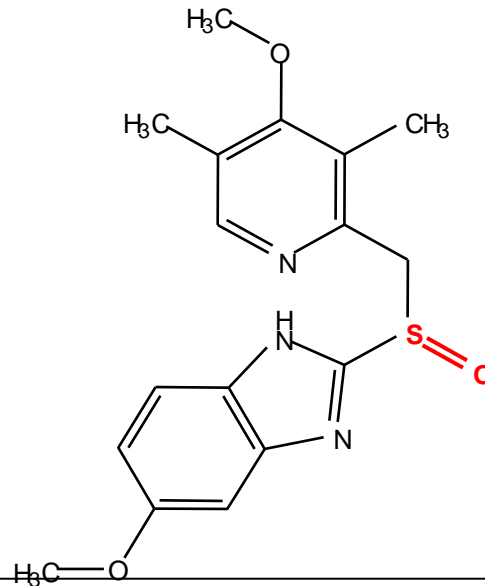
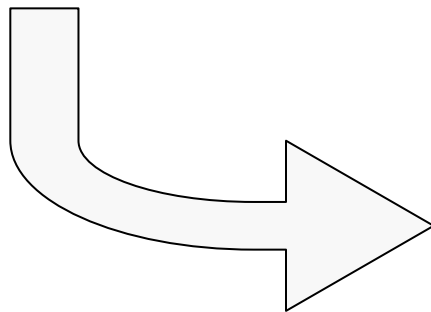
lansoprazole



rabéprazole

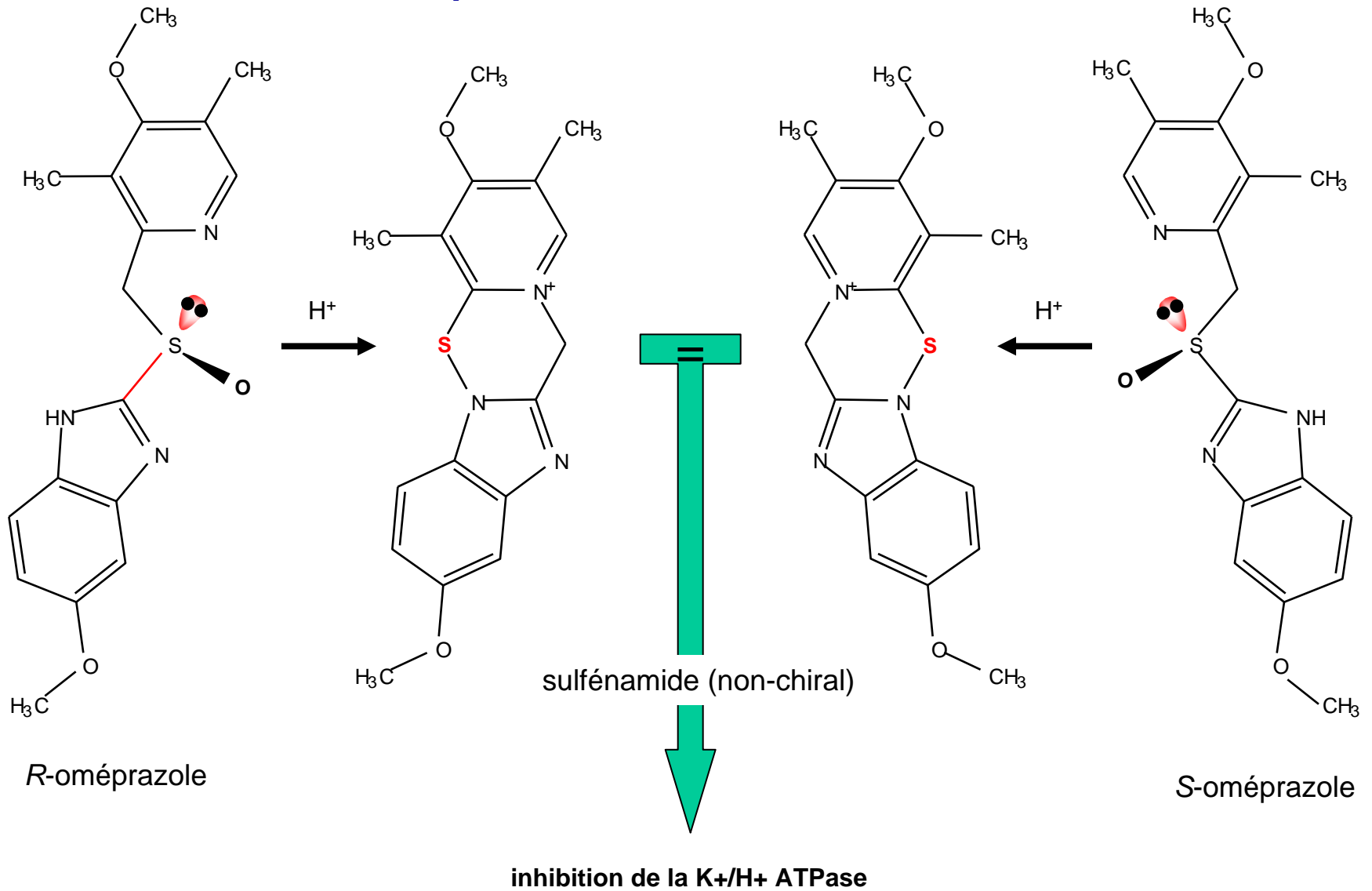


pantoprazole

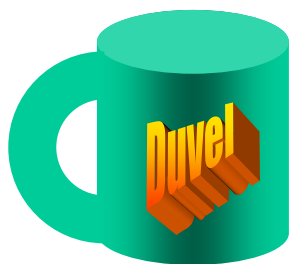


ésoméprazole  
(ou S-oméprazole)  
???

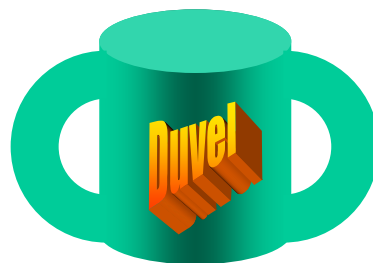
## Oméprazole *R* et *S*: même combat ...



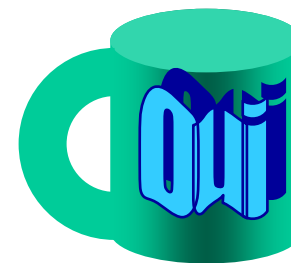
# mésomère et énantiomère ... pas mère du tout ...



R



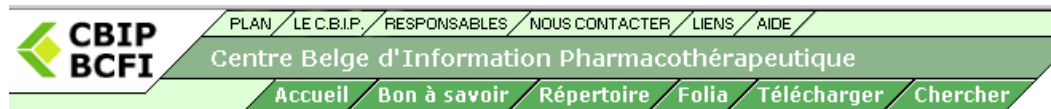
ni R ni S ...



S

# Oméprazole – ésoméprazole - quelle différence ?

- L'oméprazole (toutes les formes commerciales) est un mélange racémique des formes *R* et *S* qui sont toutes les deux actives après transformation en sulfénamide (car l'atome chiral à considérer est le soufre (S) qui n'est asymétrique que dans la pro-drogue).
- La forme *S* pure (ésoméprazole) présente uniquement un léger avantage pharmacocinétique qui ne se manifeste qu'avant sa transformation en sulfénamide.
- L'ésoméprazole n'est donc PAS deux fois plus active que le mélange racémique (à l'inverse de la plupart des autres médicaments présentés sous forme de mélange racémique où une forme est active et l'autre pas (exemple: lévocétirizine vs. cétirizine, ou la plupart des  $\beta$ -bloquants), ce qui explique que les doses d'ésoméprazole nécessaires ne sont jamais plus faibles que celles de l'oméprazole



## Nexiam (AstraZeneca) ▲

[ésoméprazole]  
compr. entér.

€ 14 x 20 mg	Rx b!	€ 24,02
€ 28 x 20 mg	Rx b!	€ 38,23
€ 56 x 20 mg	Rx b!	€ 67,50
€ 14 x 40 mg	Rx	€ 43,53
€ 28 x 40 mg	Rx b!	€ 50,35

flacon i.v. - perf.

€ 10 x 40 mg poudre		U.H.
---------------------	--	------

(énantiomère actif de l'oméprazole)

## Losec (AstraZeneca) ▲

[oméprazole]  
compr. Mups entér. (disp.)

€ 28 x 10 mg	Rx b!	€ 24,53
€ 56 x 10 mg	Rx b!	€ 33,73
€ 28 x 20 mg	Rx b!	€ 35,08
€ 56 x 20 mg	Rx b!	€ 50,75
€ 28 x 40 mg	Rx b!	€ 58,22

flacon perf.

€ 5 x 40 mg poudre		U.H.
--------------------	--	------

# Esoméprazole = Rabéprazole pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*...

Helicobacter. 2007 Dec;12(6):633-7.

## **Rabeprazole- versus esomeprazole-based eradication regimens for H. pylori infection.**

Wu IC, Wu DC, Hsu PI, Lu CY, Yu FJ, Wang TE, Chang WH, Chen JJ, Kuo FC, Wu JY, Wang WM, Bair MJ.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

**BACKGROUND:** Different kinds of proton pump inhibitor-based triple therapies could result in different *Helicobacter pylori* eradication rates. **AIM:** The aims of this study were to compare the efficacy and safety of rabeprazole- and esomeprazole-based triple therapy in primary treatment of *H. pylori* infection in Taiwan. **PATIENTS AND METHODS:** From June 2005 to March 2007, 420 *H. pylori*-infected patients were randomly assigned to receive a 7-day eradication therapy with either esomeprazole 40 mg daily (EAC group, n = 209) or rabeprazole 20 mg b.i.d. (RAC group, n = 211) in combination with amoxicillin 1 g b.i.d. and clarithromycin 500 mg b.i.d.. Follow-up endoscopy with biopsy was done 12-16 weeks after completion of eradication therapy. Those who refused endoscopic exams underwent (13)C-urea breath test to assess the treatment response. **RESULTS:** Intention-to-treat analysis revealed that the eradication rate was 89.4% in the EAC group and 90.5% in RAC groups (p-value = .72). All of the subjects returned for assessment of compliance (100% in EAC group vs. 99.5% in RAC group, p-value = .32) and adverse events (3.83% in EAC group vs. 6.16% in RAC group, p-value = .27). Sixty (28.7%) and 37 (17.6%) patients in EAC and RAC group, respectively, refused endoscopy and underwent a (13)C-urea breath test to determine the treatment effect. **CONCLUSION:** In conclusion, rabeprazole- and esomeprazole-based primary therapies for *H. pylori* infection are comparable in efficacy and safety.



# Oméprazole = Rabéprazole pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*...

Aliment Pharmacol Ther. 2003 Apr;17(8):1065-74.

## **Safety and efficacy of 7-day rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with documented peptic ulcer disease.**

Hawkey CJ, Atherton JC, Treichel HC, Thjodleifsson B, Ravic M.

Division of Gastroenterology, University Hospital, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK. [cj.hawkey@nottingham.ac.uk](mailto:cj.hawkey@nottingham.ac.uk)

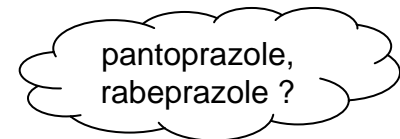
**AIM:** A double-blind, randomized study was designed to determine whether rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens are therapeutically equivalent in the eradication of *Helicobacter pylori*. **METHODS:** Three hundred and forty-five patients with current or previously active peptic ulcer and a positive *H. pylori* urease test were randomly assigned to receive RCA, OCA, RCM or OCM twice daily for 7 days (R, rabeprazole 20 mg; O, omeprazole 20 mg; C, clarithromycin 500 mg; A, amoxicillin 1000 mg; M, metronidazole 400 mg). *H. pylori* eradication was documented by negative <sup>13</sup>C-urea breath tests at 4 and 12 weeks, and was evaluated using a 2 x 2 factorial design with proton pump inhibitor and antibiotic as factors. **RESULTS:** Overall eradication rates (per protocol/intention-to-treat) were 87%/77% and 85%/75% with rabeprazole and omeprazole, respectively (not significant). However, a statistical interaction between proton pump inhibitor and antibiotic was identified. RCA produced a somewhat higher eradication rate than OCA (94% vs. 84%; difference, 9.8%; 95% confidence interval, - 0.7% to + 20.4%), whereas RCM produced a lower eradication rate than OCM (79% vs. 86%; difference, 8.1%; 95% confidence interval, - 21.4% to + 5.1%). Ulcer healing rates were > 90% with *H. pylori* eradication. Each regimen was well tolerated. **CONCLUSIONS:** Rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens are therapeutically equivalent in the eradication of *H. pylori* and well tolerated. The statistical interaction observed between the proton pump inhibitor and supplementary antibiotic may be due to chance.

# Mais situation est plus confuse pour l'œsophagite

Online Submissions: wjg.wjgnet.com  
www.wjgnet.com  
wjg@wjgnet.com



World J Gastroenterol 2007 September 7; 13(33): 4467-4472  
World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327  
© 2007 WJG. All rights reserved.



CLINICAL RESEARCH

## Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients

Alberto Pilotto, Marilisa Franceschi, Gioacchino Leandro, Carlo Scarcelli, Luigi Piero D'Ambrosio, Francesco Paris, Vito Annese, Davide Seripa, Angelo Andriulli, Francesco Di Mario

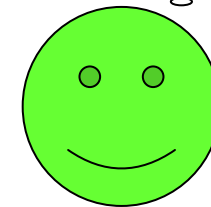


Table 2 Healing rates, drop-out patients, and side effects in elderly patients divided according to the different PPI regimens

Regimen	No. of patients	Per protocol analysis		Intention to treat analysis		Drop outs	Side effects
		Cure rates % (N° of patients)	95% CI	Cure rates % (N° of patients)	95% CI		
Omeprazole	80	81.0 60/74	72.0-89.9	75.0 60/80	65.0-84.0	6 (7.5)	1
Lansoprazole	80	90.7 68/75	84.1-97.2	85.0 68/80	77.0-92.8	5 (6.3)	1
Pantoprazole	80	93.5 <sup>1</sup> 72/77	87.9-99.0	90.01 72/80	83.4-96.5	3 (3.8)	1
Rabeprazole	80	94.6 <sup>2</sup> 71/75	89.4-99.7	88.82 71/80	81.5-95.6	5 (6.3)	1
Total	320	90.0 271/301	86.6-93.4	84.7 271/320	80.7-88.6	19 (5.9)	4 (1.4)

<sup>1</sup>Pantoprazole vs Omeprazole: PP analysis:  $P = 0.039$ , ITT analysis  $P = 0.022$ ; <sup>2</sup>Rabeprazole vs Omeprazole: PP analysis:  $P = 0.022$ , ITT analysis  $P = 0.040$ .

# Et complexe chez les patients traités à 40 mg: E > R

Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739–746.

doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02368.x

## A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study

J. LABENZ\*, D. ARMSTRONG†, K. LAURITSEN‡, P. KATELARIS§, S. SCHMIDT¶, K. SCHÜTZE\*\*, G. WALLNER††, H. JUERGENS‡‡, H. PREIKSAITIS§§, N. KEELING¶¶, E. NAUCLÉR¶¶ & S. EKLUND¶¶

\*Medical Department, Ev.Jung-Stilling Krankenhaus, Siegen, Germany; †Division of Gastroenterology, McMaster University Medical Centre, Hamilton, ON, Canada; ‡Odense University Hospital, Odense, Denmark; §Gastroenterology Department, Concord Hospital, University of Sydney, Australia; ¶Burnside House, City Medical Chambers, Cape Town, South Africa;

\*\*Medical Department 1, Hanusch Krankenhaus, Vienna, Austria; ††2nd Department of General Surgery, Skubiszewski Medical University of Lublin, Staszica, Poland; ‡‡Gastroenterology Specialist Centre, Oelde, Germany; §§Division of Gastroenterology, The University of Western Ontario, London, ON, Canada; ¶¶AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden

Accepted for publication 6 December 2004

### ESOMEPRAZOLE VS. PANTOPRAZOLE FOR HEALING EROSIIVE OESOPHAGITIS 743

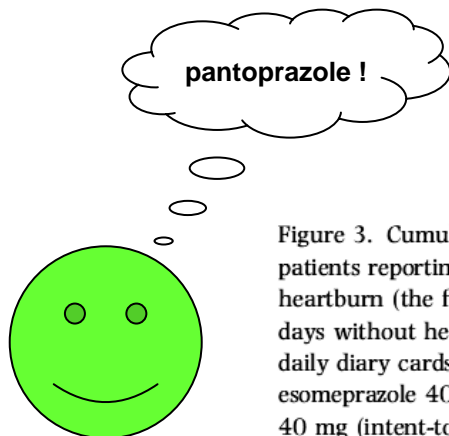
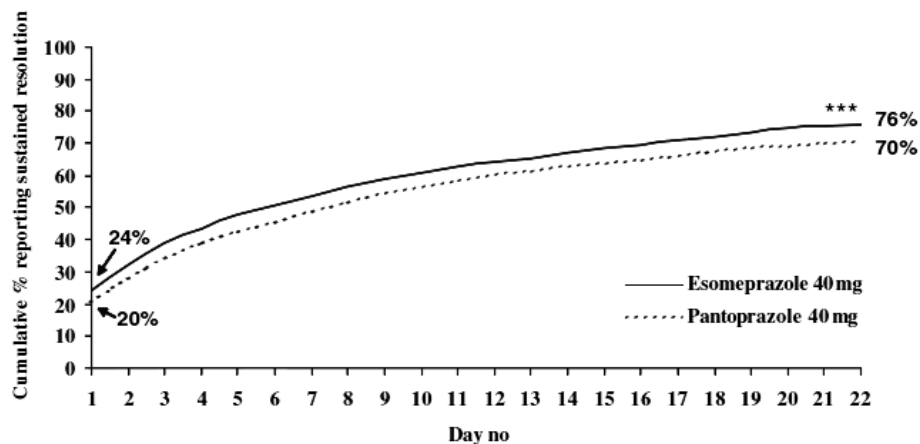


Figure 3. Cumulative proportion of patients reporting sustained resolution of heartburn (the first of seven consecutive days without heartburn, as judged from daily diary cards) during treatment with esomeprazole 40 mg or pantoprazole 40 mg (intent-to-treat population), \*\*\* $P < 0.001$  vs. pantoprazole 40 mg.



# Et complexe chez les patients traités à 40 mg (E = R)

J Clin Gastroenterol. 2004 Apr;38(4):332-40.

## **40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms.**

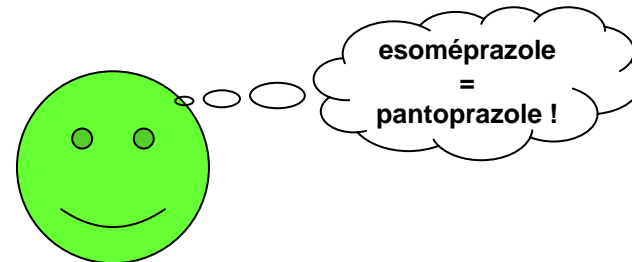
Gillessen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U.

Ruhr-Universität Bochum, Universitätsklinik Marienhospital Herne, Germany. Anton.Gillessen@ruhr-uni-bochum.de

Comment in:

J Clin Gastroenterol. 2005 Feb;39(2):172; author reply 172-3.

BACKGROUND: Proton pump inhibitors are regarded as the most effective class of acid suppressive medication for gastroesophageal reflux disease treatment. There is considerable interest regarding the dose equivalence between various proton pump inhibitors. GOALS: To compare the efficacy of pantoprazole and esomeprazole with regard to healing and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. STUDY: Multicenter, randomized, double-blind study. Patients with gastroesophageal reflux disease grades B/C (Los Angeles classification) received 40 mg pantoprazole daily (n = 113) or 40 mg esomeprazole daily (n = 114). Healing (endoscopy) and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms (direct questioning) were assessed at first and final visit (after 4, 6, 8, or 10 weeks of treatment). RESULTS: Overall healing in both treatment groups was 88% of patients (intention-to-treat population), 95% (pantoprazole), and 90% (esomeprazole) (per-protocol population); statistically, this indicates "at least equivalence" between treatments. Overall relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms was similar for pantoprazole (55%) and esomeprazole (51%, per-protoco). No correlation between healing and symptom relief was seen. The majority of reported adverse events were assessed as "not related" to the study drug. Pantoprazole and esomeprazole have comparably good safety and tolerability. CONCLUSION: In patients with gastroesophageal reflux disease, 40 mg pantoprazole daily and 40 mg esomeprazole daily are equally effective for healing of esophageal lesions and relieving gastroesophageal reflux disease-related symptoms.




# Inhibiteurs de pompe à proton: conclusion des comparaisons

- Comme dans le cas des statines, tous dérivent du même pharmacophore et ont tous le même mode d'action primaire (inhibition irréversible de la mpompe à proton)
- les différences pharmacocinétiques sont mineures (l'action n'est pas liée au taux sérique), mais une différence d'interaction médicamenteuse est possible en défaveur de l'oméprazole et de l'ésooméprazole
- dans les études cliniques "*head-to-head*",
  - pas de différence dans l'indication "ulcère"
  - différences faibles et en sens divers pour l'indication œsophagite

- **Les différences d'efficacité et de toxicité entre IPP sont mineures et probablement sans impact significatif sur l'usage clinique potentiel**
- **ici aussi, le choix de la molécule devra s'appuyer sur d'autres considérations: risque d'interactions médicamenteuses, prix ...**

# Fluoroquinolones...

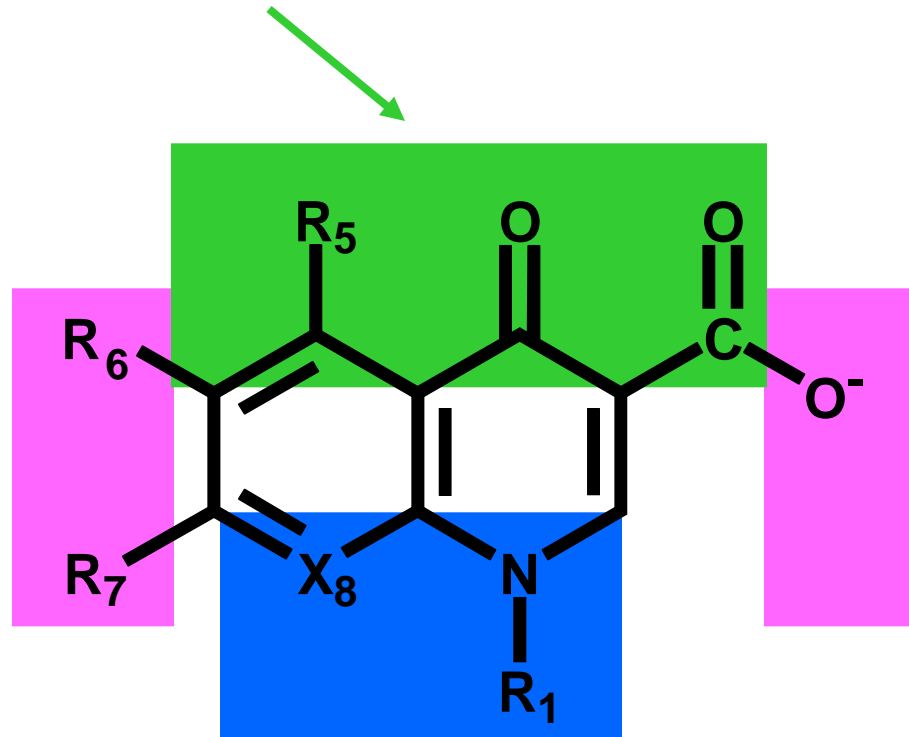
	<a href="#">All ATC-chapters</a>
<a href="#">J</a>	ANTI-INFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE
<a href="#">J01</a>	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
<a href="#">J01M</a>	QUINOLONES
<b>J01MA</b>	<b>FLUOROQUINOLONES</b>
<a href="#">J01MA01</a>	OFLOXACINE
<a href="#">J01MA02</a>	CIPROFLOXACINE
<a href="#">J01MA03</a>	PEFLOXACINE
<a href="#">J01MA04</a>	ENOXACINE
<a href="#">J01MA05</a>	TEMAFLOXACINE
<a href="#">J01MA06</a>	NORFLOXACINE
<a href="#">J01MA07</a>	LOMEFLOXACINE
<a href="#">J01MA08</a>	FLEROXACINE
<a href="#">J01MA09</a>	SPARFLOXACINE
<a href="#">J01MA10</a>	RUFLOXACINE
<a href="#">J01MA11</a>	GREPAFLOXACINE
<a href="#">J01MA12</a>	LEVOFLOXACINE
<a href="#">J01MA13</a>	TROVAFLOXACINE
<a href="#">J01MA14</a>	MOXIFLOXACINE
<a href="#">J01MA15</a>	GEMIFLOXACINE
<a href="#">J01MA16</a>	GATIFLOXACINE
<a href="#">J01MA17</a>	PRULIFLOXACINE
<a href="#">J01MA18</a>	PAZUFLOXACINE
<a href="#">J01MA19</a>	GARENOXACIN



# Fluoroquinolones :le pharmacophore...

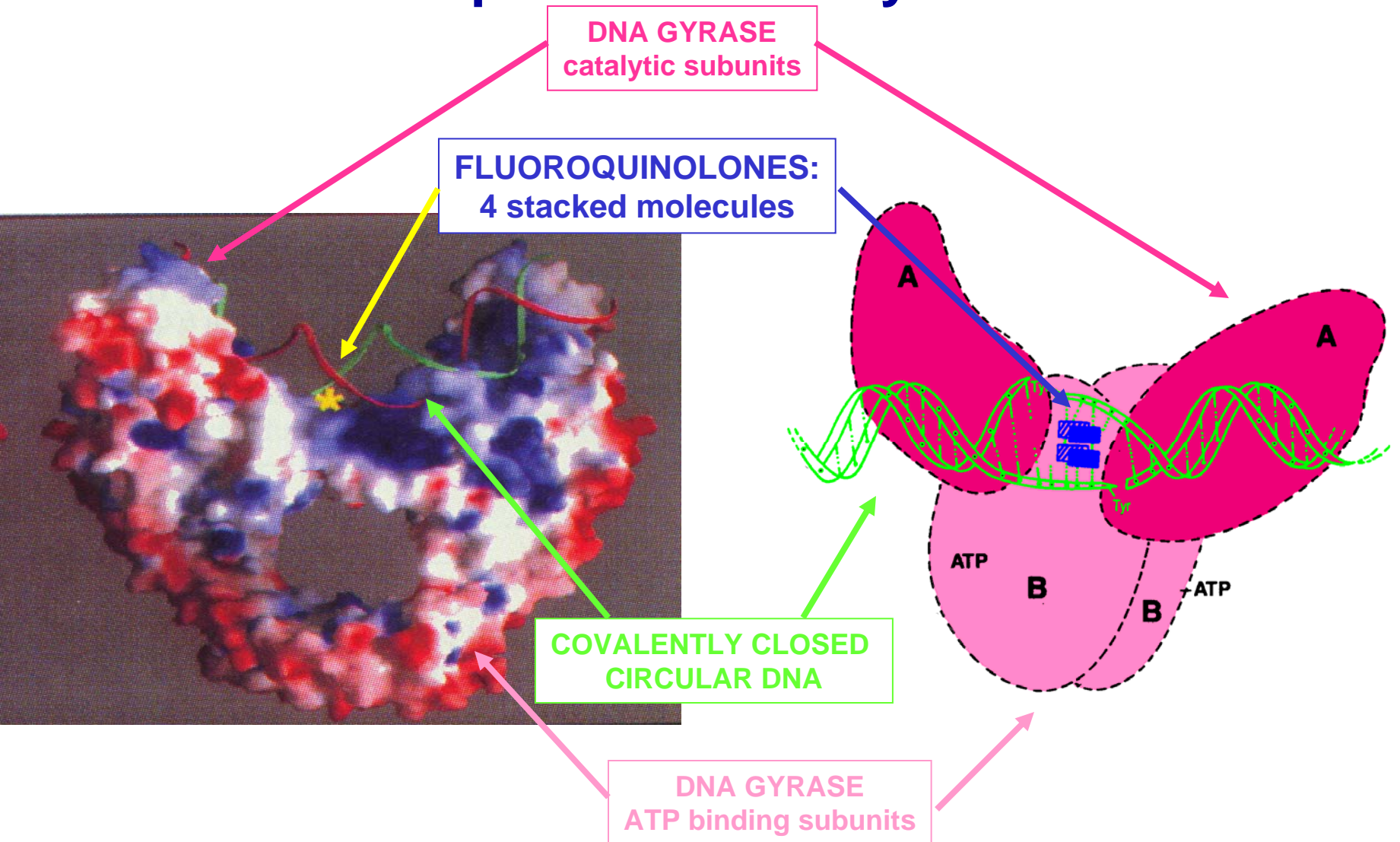
LIAISON A L'ADN

LIAISON A L'ENZYME



DOMAINE D'AUTO-ASSEMBLAGE  
("stacking")

# Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN



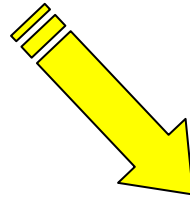
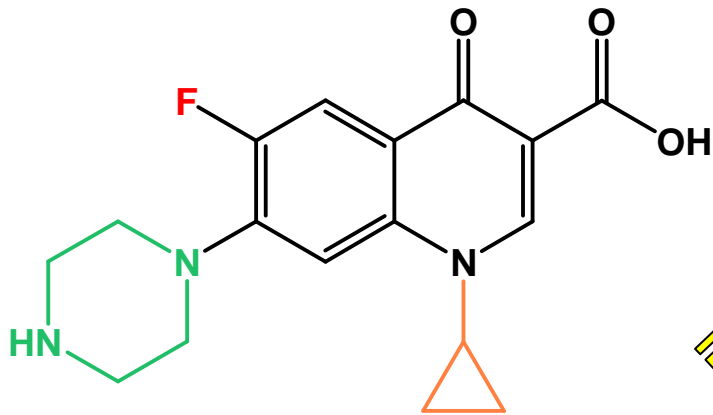
Cabral et al., Nature, 1997

Shen, in Quinolone Antimicrobial Agents, 1993

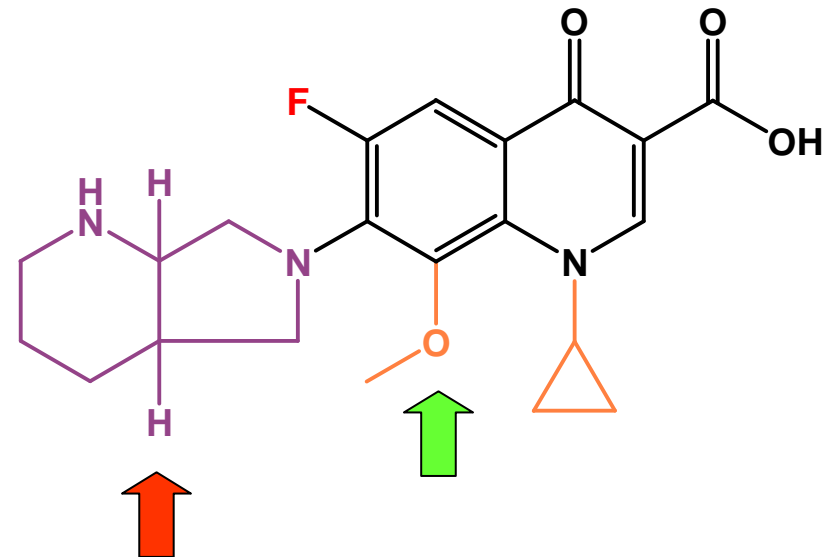


# Fluoroquinolones: de la 1<sup>ère</sup> à la dernière génération

*ciprofloxacin*

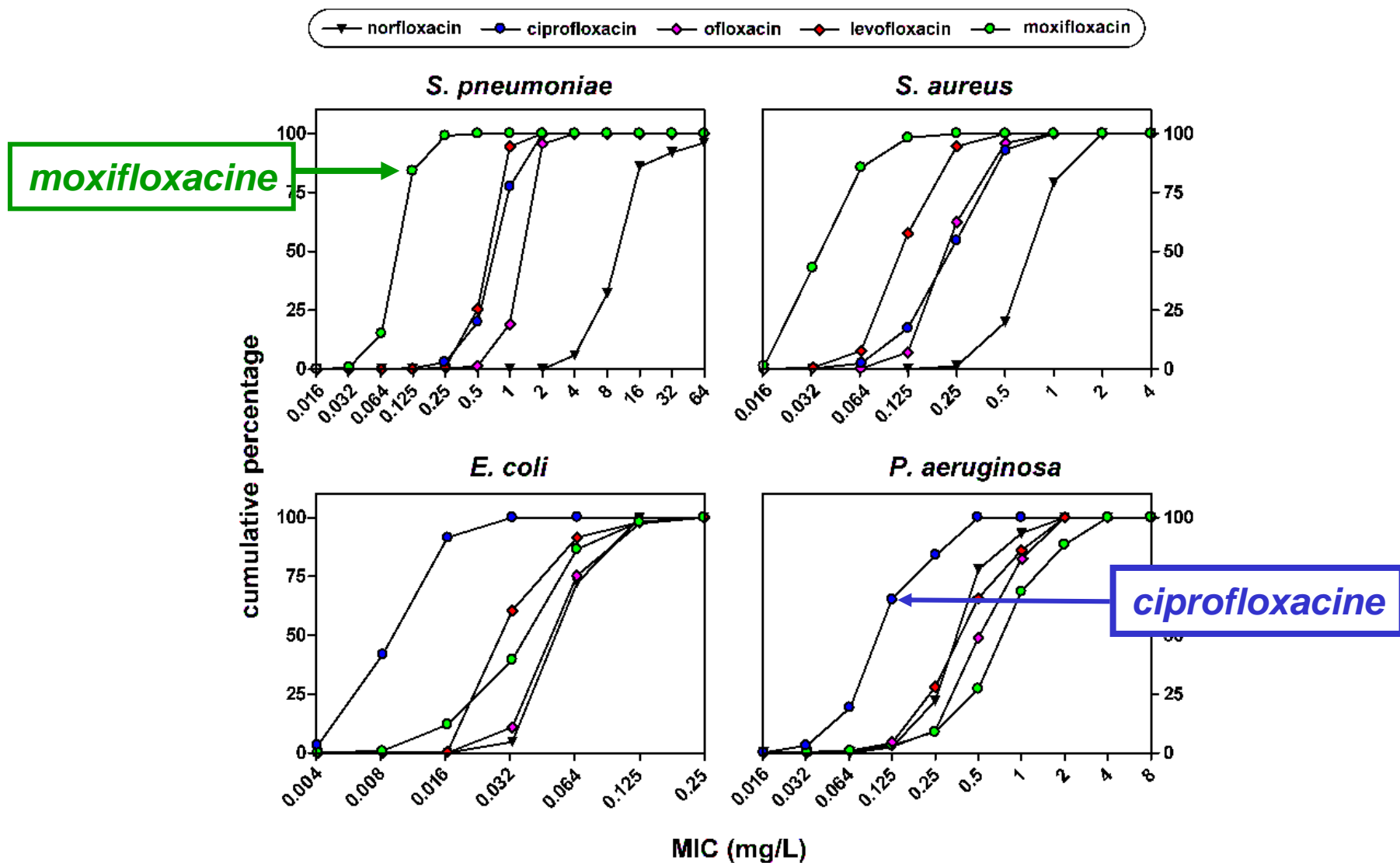


*moxifloxacin*



# Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

## 1. Spectre



# Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

## 2. Pharmacocinétique

**Tableau 18:** paramètres pharmacocinétiques des (fluoro)quinolones

	dose p.o. (mg)	posologie	pic sérique (mg/l)	t <sub>1/2</sub> (h)	voie d'excrétion
<b>1. Quinolones</b>					
ac. pipémidique	400	2 x 400			
ac. oxolinique	750	2 x 750			
cinoxacine	500	2 x 500			
<b>2. Fluoroquinolones de première génération</b>					
norfloxacine	400	2 x 400	1.6	3-4	foie/rein
ciprofloxacine	500	2 x 500	1.5-2.5	3-4	foie/rein
péfloxacine	400	2 x 400	4.6	10	foie/rein
ofloxacine	200	2 x 400	3-4.5	7	
lévofloxacine *	500	1 x 500	5-6	7	
fléroxacine	400	1 x 400	4.2-6.1	12	
<b>3. Fluoroquinolones de deuxième génération</b>					
moxifloxacine	400	1 x 400	3.6-4.5	10	foie/rein

courte  
durée de  
vie...

longue  
durée de  
vie...

\* la lévofloxacine est l'isomère lévogyre, c'est-à-dire l'isomère actif de l'ofloxacine, mélange racémique. Elle présente donc le même spectre d'activité, la même pharmacocinétique, mais des CMI 2X plus basses.

# Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

## 3. Indications typiques et dosages

<p><b>Ciprofloxacin</b> (200-500 mg - 2 à 3 X /jr)</p>	<p><b>infections urinaires (Gram -)</b> <b>infections à <i>Pseudomonas</i> (Gram -)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- pneumonie compliquée</li><li>- pneumonie nosocomiale</li></ul> <p>infections intracellulaires à germes sensibles (<i>Legionella, Chlamydia, Salmonella</i>) maladies sexuellement transmissibles</p>
<p><b>Moxifloxacin</b> (400 mg - 1 x jr)</p>	<p><b>infections respiratoires à <i>S. pneumoniae</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- pneumonie communautaire</li></ul> <p>mais limiter l'usage</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- aux infections des voies respiratoires basses</li><li>- aux patients allergiques aux <math>\beta</math>-lactames</li><li>- en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires</li><li>- aux patients chez lesquels un effet bactéricide rapide est souhaité</li></ul>

# Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

## 4. Recommandations thérapeutiques officielles

### GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE BAPCOC

#### Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive

##### Choix de l'antibiotique

En première intention: (level IV, grade C)

- **amoxicilline**

3 x 1 g par jour pendant 8j

En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée: (level IV, grade C)

- **céfuroxime axétil**

3 x 500 mg par jour pendant 8j

En cas d'allergie à la pénicilline de type I: (level IV, grade C)

- **moxifloxacin**

1 x 400 mg par jour pendant 8j

En cas d'amélioration insuffisante dans les 48 heures avec l'amoxicilline: (level IV, grade C)

Remplacer **amoxicilline** par l'**amoxicilline clavulanate**.

3 x 875/125 mg par jour

#### Prostatite

##### Indications et remarques

En cas de prostatite aiguë un traitement antibiotique est recommandé (level III, grade B). Dans un contexte de maladie sexuellement transmissible, il est recommandé de traiter le partenaire sexuel.

En cas de prostatite chronique, le rôle d'un traitement antibiotique est controversé.

##### Choix de l'antibiotique

En première intention: (level IV, grade C)

- **ciprofloxacine**

2 x 500 mg par jour pendant 21j

- **ofloxacine**

2 x 200 mg ou 1 x 400 mg par jour pendant 21j

- **lévofloxacine**

1 x 500 mg par jour pendant 21j

Alternatives: (level IV, grade C)

- **amoxicilline clavulanate**

3 x 500/125 mg par jour pendant au moins 21j

- **co-trimoxazole** (uniquement si germe sensible, pas d'activité contre *Chlamydia* spp.)

2 x 800/160 mg par jour pendant 21j

# Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

## 3. Effets indésirables fréquents

- toxicités de classe
  - altération des tendons et cartilages (contre-indiqué chez l'enfant)
  - interactions avec les cations di- et tri-valents (Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Fe<sup>+++</sup>, Al<sup>+++</sup>, ...)
  - troubles du SNC (confusion, aggravation de l'épilepsie, troubles du sommeil [antagonistes des récepteurs GABA])
- toxicités propres ayant mené au retrait de certaines molécules
  - phototoxicité (sparfloxacin → halogène en C8)
  - hépatotoxicité (trovafloxacin → cyclopropylamine)
  - torsades de pointes (gatifloxacin, sparfloxacin)

# Fluoroquinolones (ciprofloxacin / moxifloxacin): Sont-elles une classe homogène?

- Comme dans le cas des statines, toutes dérivent du **même pharmacophore** et ont tous le **même mode d'action primaire** (inhibition irréversible de gyrase et de la topoisomérase bactérienne)
- les **spectres** antibactériens sont **très différents**
- les **pharmacocinétiques** sont **différentes**
- les **indications** sont **différentes**
- **aucune étude clinique "head-to-head"** ne serait éthiquement acceptable...

- Les deux molécules sont efficaces dans leurs indications
- Elles partagent des toxicités de classe ...
- Le choix de LA molécule est essentiellement fonction de la pathologie et du germe en cause.
- **NON, il ne peut pas y avoir substitution dans la classe...**

# Conclusions

- Les classes médicamenteuses existent ... et existeront toujours
- Il peut y avoir "tentation" à considérer comme similaires des molécules de la même classe
- Pour aborder le problème de façon rationnelle, il faut examiner
  - le pharmacophore et le mode d'action
  - les propriétés ADME
  - les profils toxicologiques
  - les indications accordées par les autorités d'enregistrement
  - les recommandations thérapeutiques fondées sur l'analyse des données cliniques



# Déclaration de transparence

## Soutiens financiers

- du *Fonds (belge) de la Recherche Scientifique* (et autres agences fédérales et régionales) pour le soutien à la recherche de base en pharmacologie et toxicologie des antibiotiques et domaines connexes
- du *Service fédéral belge "Santé publique"* dans le cadre d'études et de campagnes pour le bon usage des antibiotiques
- de l'Industrie pharmaceutique (y compris, mais pas exclusivement, Bayer, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Janssen-Cilag, Pfizer) pour des études spécifiques à leurs molécules

## Notes:

- Tous nos travaux, quelle que soit la source de financement, sont publiés dans des revues à comité de lecture ("*peer-reviewed*") disponibles sur notre site web \*
- Je suis membre du comité organisant les campagnes publiques pour un usage approprié des antibiotiques en Belgique depuis 2000 \*\*
- J'ai été membre de la Commission de Transparence (1997-2001) et de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM; 2001-2007)
- J'ai été expert pour l'Industrie auprès de l'OMS pour la fixation des codes ATC et des DDD

---

\* <http://www.facm.ucl.ac.be/>

\*\* <http://www.antibiotiques.org/>